

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTE DE MÉDECINE

N° 1

**Contribution à l'étude
du traitement des encéphaloses toxiques
par les perfusions prolongées
d'acide glutamique**

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

LE 21 NOVEMBRE 1955

PAR

MARCEL MARBOT

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 2 février 1928

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs de la Thèse	{	MM. BOULET, professeur, <i>Président</i> .	{	<i>Assesseurs.</i>
		HARANT, professeur.		
		MONNIER, professeur.		
		MIROUZE, agrégé.		

MONTPELLIER
IMPRIMERIE PAUL DEHAN

1955

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 1

**Contribution à l'étude
du traitement des encéphaloses toxiques
par les perfusions prolongées
d'acide glutamique**

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

LE 21 NOVEMBRE 1955

PAR

MARCEL MARBOT

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 2 février 1928

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Examineurs
de la Thèse**

MM. BOULET, professeur, *Président*.
HARANT, professeur.
MONNIER, professeur.
MIROUZE, agrégé.

Assesseurs.

MONTPELLIER
IMPRIMERIE PAUL DEHAN

1955

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs honoraires

MM. GALAVIELLE, VILLARD, GRYNFELT, L. RIMBAUD, BOUDET,
EUZIÈRE, *doyen honoraire*, J. DELMAS, MARGAROT.

Professeurs

Chaires :

Anatomie	MM. LAUX.
Histologie	TURCHINI, <i>assesseur</i> .
Physiologie	HÉDON.
Physiologie appliquée	LOUBATIÈRES.
Chimie biologique médicale et toxicologie	CRISTOL.
Physique médicale	PECH.
Anatomie pathologique et médecine expérimentale	BAUMEL.
Microbiologie	CARRÈRE.
Hist. naturelle méd., parasitol. et méd. exotique	HARANT.
Pathologie et thérapeutique générales	PAGÈS.
Thérapeutique et clinique des maladies infectieuses	JANBON.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	BERT.
Hygiène	CARRIEU.
Médecine légale et médecine sociale	FOURCADE.
Technique opératoire et chirurgie expérimentale	LAPEYRIE.
Pathologie et clinique propédeutique chirurgicales	MOURGUE-MOLINES.
Clinique et clinique propédeutique médicales	PUECH.
Clinique médicale	GIRAUD, <i>doyen</i> .
—	BOULET.
Clinique chirurgicale	LAPEYRE.
—	AIMES.
Clinique obstétricale	CADERAS DE KERLEAT.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	LAFON.
Clinique des maladies des enf. et hyg. du 1 ^{er} âge	CHAPTAL.
Clinique de dermato-syphiligraphie	P. RIMBAUD.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ETIENNE.
Clinique urologique	TRUC.
Clinique gynécologique	ROUX.
Clinique ophtalmologique	DEJEAN.
Clinique d'oto-rhino-lar. et chir. maxillo-faciale	TERRACOL.
Clinique de la tuberculose	VIDAL.
Electro-radiologie	LAMARQUE.

Professorat à titre personnel

Histologie	GRANEL.
------------------	---------

Professeurs sans chaire

Pathologie médicale	BOUCOMONT.
Chimie et physico-chimie biologiques	BÉNÉZECH.
Hématologie médicale et anatomie pathologique	CAZAL.

Maîtres de conférences agrégés et agrégés en exercice

MM.	MM.
Anatomie	Chirurgie
GUERRIER,	JOYEUX, <i>agr.</i>
<i>m. de c. agr.</i>	—
Physiologie	—
MACABIES <i>m. de c. agr.</i>	NÈGRE, <i>agr.</i>
Bactériologie	—
ROUX, <i>m. de c. agr.</i>	ROMIEU, <i>agr.</i>
Parasitologie	—
RIOUX, <i>m. de c. agr.</i>	MARCHAL, <i>agr.</i>
Pathol. expérim.	DURAND, <i>agr.</i>
PASSOUANT, <i>m. de c. agr.</i>	Obstétrique
Médecine	Pédiatrie et
SERRE, <i>agr.</i>	Puériculture
—	JEAN, <i>agr.</i>
BALMÈS, <i>agr.</i>	Ophtalmologie
—	VIALLEFONT, <i>agr.</i>
BERTRAND, <i>agr.</i>	Neuro-chirurgie
LATOUR, <i>agr.</i>	GROS, <i>agr.</i>
—	Electro-radiologie
MIROUZE, <i>agr.</i>	BÉTOULIÈRES, <i>agr.</i>
	Odonto-stomat
	N...

Chargés de cours à titre permanent

Obstétrique	COLL DE CARRERA,
	<i>agrégé libre.</i>

Enseignements complémentaires

Des conférences annexes régulières renforcent l'enseignement de base de ces diverses disciplines. D'autres assurent des enseignements complémentaires (embryologie, sérologie, chirurgie de la tuberculose, clinique gastro-entérologique, cardiologie, médecine exotique, anesthésiologie, odonto-stomatologie, médecine du travail, biologie de l'éducation physique, etc...).



A MON PÈRE, A MA MÈRE

Qu'ils trouvent ici l'expression de ma respectueuse affection et de ma profonde gratitude pour l'éducation qu'ils m'ont donnée, pour les durs sacrifices qu'ils ont consentis. Leur joie est aujourd'hui ma plus grande récompense.

A MA FEMME

En témoignage de mon profond amour et de ma tendresse infinie.

A MON FILS, A MA FILLE

Mes enfants bien-aimés.

M. M.

A MON FRÈRE

En témoignage de mon indéfectible attachement et de ma sincère reconnaissance pour son extrême bonté et la sollicitude dont il m'a toujours entouré.

A MA BELLE-FAMILLE

En hommage respectueux et attentionné:

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

M. M.

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Professeur BOULET
professeur de Clinique Médicale

Pour le très grand honneur qu'il nous
a fait en acceptant la présidence de
notre thèse.

Nous le prions d'agréer l'hommage de
nos sentiments profondément respectueux.

M. M.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY :

Monsieur le Professeur HARANT
professeur d'Histoire Naturelle Médicale, de Parasitologie
et de Médecine Exotique

Il nous a fait le grand honneur d'être
notre juge. Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de nos hommages respectueux
et notre profonde gratitude.

Monsieur le Professeur MONNIER
professeur à la Faculté de Pharmacie

Il a bien voulu juger notre modeste
ouvrage et nous a offert des éléments de
notre travail.

Nous le prions d'agréer l'hommage de
notre vive reconnaissance et de notre
profond respect.

Monsieur le Professeur agrégé MIROUZE

Nous le remercions d'avoir bien voulu
nous confier le sujet de ce travail et le
prions d'agréer l'expression de nos senti-
ments très respectueux.

M. M.

A tous nos Maîtres des Facultés
des hôpitaux civils et militaires
de Lyon et de Montpellier

A tous nos Supérieurs hiérarchiques
de l'Ecole du Service de Santé Militaire
et de l'Ecole d'Administration de Montpellier

A Monsieur le Médecin-Commandant ESCOURROU
Médecin-chef de l'E. M. A.

A tous mes camarades
de l'Ecole du Service de Santé Militaire

M. M.

INTRODUCTION

En 1943, les auteurs américains PRICE, WALSCH et PUTNAM essayèrent de traiter des malades atteints de petit mal épileptique par l'acide glutamique.

Cette thérapeutique acide, dont le but initial était par conséquent de combattre la tendance convulsive, améliora d'une manière si spectaculaire l'état physique et mental de ces malades qu'elle fut immédiatement considérée par les psychiatres comme une médication de première importance.

Depuis cette découverte empirique, de très nombreux travaux ont en effet montré l'effet favorable de cet acide aminé dans le traitement de certains troubles mentaux (psychopathies déficitaires, arriération intellectuelle, psychoses d'involution, affaiblissement démentiel sénile, syndromes démentiels de la paralysie générale, etc., etc.).

A ces observations d'ordre clinique nous devons associer les brillantes études des biochimistes, parmi lesquels KREBS et P. MONNIER, de la Faculté de pharmacie de Montpellier, qui ont respectivement mis en évidence le rôle essentiel de l'acide glutamique dans le métabolisme général et cérébral. Les précieuses données de ces auteurs permettent en effet d'expliquer en partie les résultats cliniques favorables généralement observés.

La gamme des indications de l'acide glutamique s'est considérablement étendue en neuro-psychiatrie, mais elle a actuellement largement débordé ce cadre, aux limites imprécises il est vrai. L'action de cet

acide aminé est polyvalente, mais son efficacité sur toutes les formes de déficience mentale peut être considérée comme essentielle.

Notre maître, M. le professeur BOULET, et M. le professeur agrégé MIROUZE nous ont chargé de contribuer à l'étude du traitement des encéphaloses toxiques par la perfusion prolongée d'acide glutamique, et nous proposons le plan suivant :

CHAPITRE PREMIER. — *L'acide glutamique*, dont le rappel des propriétés biochimiques, physiologiques et du mécanisme d'action nous apparaît absolument indispensable.

CHAPITRE II. — *Ses principales indications actuelles :*

- a) en dehors de la sphère cérébrale ;
- b) en neuropsychiatrie.

CHAPITRE III. — *Les encéphaloses toxiques* et leurs syndromes déficitaires :

- a) encéphalose ammoniacale ou coma hépatique (1 observation) ;
- b) encéphalose post-azotémique (1 observation) ;
- c) encéphalose oxycarbonée (1 observation) ;
- d) encéphaloses éthylique, saturnine, barbiturique.

CHAPITRE IV. — *L'acide glutamique et les encéphaloses :*

- a) produits utilisés ;
- b) modalités d'application.

CHAPITRE V. — *Conclusion.*

CHAPITRE PREMIER

L'ACIDE GLUTAMIQUE

GÉNÉRALITÉS

L'acide glutamique, dont la formule est la suivante :



est un acide monoaminodicarboxylique fondamental ; il est un des rares acides aminés trouvés à l'état naturel (avec son homologue supérieur, l'acide aspartique).

C'est un corps solide, cristallisé, blanc, peu soluble dans l'eau, actif sur la lumière polarisée et il peut être préparé synthétiquement à partir de l'acide glyoxylpropionique.

Chez l'homme et les vertébrés supérieurs, les tissus les plus riches en acide glutamique libre sont le cœur, la rate, le thymus et surtout la substance grise du cerveau. P. MONNIER a montré que la somme acide glutamique et glutamine (corps à fonction amine dérivant de l'acide glutamique par fixation d'ammoniaque) représente 40 à 80 % des acides aminés contenus dans la substance cérébrale.

Il existe dans toutes les molécules protéiques végétales et animales ; le grand biochimiste KREBS et d'autres chercheurs ont prouvé que cet acide glutamique est en réalité une véritable « *plaque tournante* » au carrefour des métabolismes glucidique,

lipidique et protéique. Sa place dans le *métabolisme général* est primordiale car il l'oriente selon les besoins de l'organisme.

En outre, le pourcentage très élevé au niveau du cerveau, les propriétés chimiques et physiologiques de cet acide aminé, propriétés que nous allons rappeler, vont nous laisser deviner son importance capitale dans le *métabolisme de la cellule nerveuse cérébrale* et les manifestations psychiques qu'entraînera toute perturbation de celui-ci.

Comme tous les acides aminés, l'acide glutamique est un corps amphotère ; par ses fonctions acides il se combine aux bases et donne des sels (sels de calcium, de sodium et de magnésium) qui sont employés en thérapeutique.

Par sa fonction amine il peut se combiner aux acides forts tels que l'acide chlorhydrique, pour donner le chlorhydrate d'acide glutamique, qui a été, lui aussi, utilisé en thérapeutique et abandonné au profit des glutamates.

Actuellement, le rôle biochimique de l'acide glutamique est bien connu, et les quelques mystères qui persistent sur son mode d'action ne nous empêchent pas d'établir avec certitude :

1° Son rôle dans les phénomènes de transamination. — Réactions réversibles où il intervient comme donateur de radicaux NH_2 vis-à-vis des acides α -cétoniques et en particulier l'acide α -cétoglutarique et l'acide pyruvique, autres plaques tournantes du métabolisme intermédiaire.

Entre les acides aminés et les autres molécules, l'acide glutamique est le chaînon naturel, le pivot du métabolisme de ces acides aminés, tant au point de vue anabolique que catabolique.

2° Son rôle de fixateur de l'ammoniaque produit dans les désaminations oxydatives. — C'est la fonction acide la plus éloignée de la fonction amine qui

intervient alors, et nous obtenons un corps à fonction amine, *la glutamine*.

Selon KREBS, VAN SLYKE et ses collaborateurs, cette glutamine constituerait dans le sang circulant une véritable réserve d'ammoniaque et serait la source principale de l'ammoniaque urinaire en s'hydrolysant au niveau du rein en présence d'une glutaminase. LEUTHARDT a également, dans ses travaux sur l'uréogénèse, insisté sur le rôle de la glutamine.

Ainsi, l'acide glutamique et la glutamine constituent un véritable système-tampon permettant d'éviter des variations trop brusques de la concentration d'ammoniaque et ils possèdent la double fonction excessivement importante de régulation et de détoxication.

En effet, si la glutamine est dépourvue de nocivité, l'ammoniaque est un corps très fortement toxique, exerçant en particulier une indiscutable action convulsivante ; il y a donc un grand intérêt à protéger les éléments nerveux d'une éventuelle atteinte chez un urémique ou chez un malade ayant une insuffisance hépatique manifeste.

3° Son rôle régulateur de la concentration en potassium. — Or, nous savons qu'au niveau des cellules nerveuses la teneur en cet élément est très élevée par rapport aux liquides de l'organisme.

4° Son rôle dans certaines réactions de conjugaison, rôle qui permet en particulier l'élimination de l'acide phénylacétique sous forme de phénylacétyl-glutamine ; il n'est pas interdit de penser que l'acide glutamique intervient comme substance détoxicante vis-à-vis de l'acide phénylpyruvique dont on connaît le rôle en pathologie mentale (l'oligophrénie phénylpyruvique de DELAY et de ses collaborateurs).

5° Son rôle de fixateur de base grâce à ses groupements carboxyliques dont un, cependant, reste toujours libre dans les molécules protéiques.

6° Notons pour terminer sa **présence dans la formule de composés biochimiques** d'une extrême importance, parmi lesquels il faut citer :

— *Le glutathion*, tripeptide au rôle prépondérant dans les oxydo-réductions tissulaires.

— *L'acide folique*, vitamine hydrosoluble du groupe B, dans laquelle une molécule d'acide glutamique est combinée à une molécule d'acide paraminobenzoïque, reliée elle-même à un noyau ptérinique (acide ptéroylglutamique).

Cette vitamine, facteur de croissance indispensable pour les bactéries, l'est aussi pour les animaux supérieurs (rôle dans l'hématopoïèse et dans la synthèse des nucléo-protéides.

— *L'insuline*. — Sans insister sur les propriétés classiques de cette hormone, contentons-nous de rappeler son utilisation en neuropsychiatrie et d'entrevoir ainsi un intéressant parallélisme d'action.

LE MÉCANISME D'ACTION DE L'ACIDE GLUTAMIQUE

Avant d'entreprendre l'étude de ce mécanisme d'action, mécanisme qui demeure encore mystérieux malgré les très nombreux travaux qui ont été publiés, il faut remarquer que si on trouve environ 160 mgr. d'acide glutamique pour 100 gr. de matière fraîche cérébrale, le taux normal dans le plasma sanguin est d'environ 3,5 mgr. pour 100 cm³. Il en découle que le passage de l'acide glutamique du sang dans les cellules cérébrales ne se fait pas par simple diffusion, mais met en œuvre un mécanisme spécial, encore inconnu, permettant son accumulation au niveau de ces cellules.

GIBERTON prétend que ce mécanisme d'action serait lié à la libération d'énergie à partir du glucose,

dont la présence en quantité suffisante est en outre nécessaire à la fixation de cet acide aminé par les cellules nerveuses.

Nous avons vu que l'acide glutamique a immédiatement donné des résultats satisfaisants sur les crises de petit mal épileptique qui opposaient une résistance désespérante aux médications habituelles (gardénal, diphényldantoïne en particulier). Ces résultats et l'amélioration spectaculaire de l'état physique et mental ont été à l'origine de multiples travaux ultérieurs qui ont donné des interprétations bien différentes.

Certaines recherches ayant montré que le jeûne et le régime cétogène influençaient favorablement les crises de petit mal, PUTNAM et MERRITT avaient émis une théorie selon laquelle l'action anticonvulsivante était obtenue par la *création d'un milieu acide* au niveau des cellules nerveuses. Aussi l'idée directrice de ces auteurs américains était-elle de fournir à l'organisme une médication acidogène. L'acide glutamique, diacide, et surtout le chlorhydrate d'acide glutamique (puisqu'il libère à la fois l'acide chlorhydrique et l'acide glutamique) semblaient donc constituer une médication de choix, et les résultats obtenus semblèrent vérifier cette séduisante hypothèse.

Actuellement, cette théorie n'est plus acceptée par tous et parfois même catégoriquement rejetée ; d'autres médicaments acidifiants et uniquement acidifiants n'ont pas, expérimentalement et cliniquement, exercé l'action anticonvulsivante attribuée jusqu'alors aux fonctions acides de la nouvelle médication.

Ce fut à KREBS, P. MONNIER et à WEIL-MALHERBE que revint le mérite de donner une explication plus satisfaisante encore à cette constatation clinique de très grand intérêt.

Pour ces auteurs, le facteur prépondérant réside dans *l'intervention de l'acide glutamique dans le*

métabolisme des cellules cérébrales. KREBS, WEIL-MALHERBE remarquèrent que le tissu cérébral possédait la remarquable propriété de fixer *in vitro* l'acide glutamique libre présent dans le milieu environnant, à condition que celui-ci contienne un substrat oxydable (glucose) qui fournit l'énergie nécessaire.

P. MONNIER observa le même phénomène, mais il considère la fixation *in vivo* dans le tissu cérébral comme nettement plus discrète que la fixation *in vitro*.

WEIL-MALHERBE constata encore que de tous les amino-acides, *l'acide l-glutamique seul, était métabolisé par les coupes cérébrales* et que seul encore, il pouvait tenir la place du glucose pour *maintenir la respiration de ces coupes, en étant directement oxydé par la cellule nerveuse.*

KREBS confirma ces constatations et découvrit par ailleurs dans la substance cérébrale l'existence d'un enzyme qui, à partir de l'acide l-glutamique et de l'ammoniaque, synthétise la glutamine.

Plus récemment encore, WEIL-MALHERBE a précisé les modalités d'action de l'acide glutamique sur le tissu cérébral : augmentation de la consommation d'oxygène, accroissement du transit des ions K et des amino-acides à travers les membranes cellulaires.

Il suppose la formation d'un glutamylphosphate et souligne en outre l'importance de la glutamine dans la synthèse des chaînes peptidiques « par transamination ». Il insiste enfin sur les effets adrénérgiques de l'acide glutamique, l'apparition de la classique triade adrénalinique (augmentation du pouls, élévation de la glycémie et augmentation de la tension artérielle). Ces effets adrénérgiques interviendraient de façon prépondérante dans la stimulation cérébrale et expliqueraient son efficacité dans le coma hypoglycémique. (MAYER, GROSS et WALKER ont en effet montré, chez les schizophrènes traités par la méthode du coma hypoglycémique, que l'injection intraveineuse d'acide glutamique permet un retour à la

conscience avec une quantité beaucoup plus faible de glucose que dans le cas où ce dernier est injecté seul).

NACHMANSOHN et ses élèves considèrent l'acide glutamique comme un coenzyme de la choline acétylase, diastase permettant la synthèse de l'acétylcholine. Or, ces auteurs ont en outre montré que le potentiel d'action nerveuse dépendait de la libération de cet effecteur chimique dont l'importance dans les fonctions du système nerveux central n'est plus à démontrer. L'acide glutamique permettrait de cette façon le maintien de la « tension mentale ».

P. MONNIER nous donne une théorie légèrement différente : l'acide glutamique interviendrait bien dans la synthèse de l'acétylcholine, mais indirectement, en favorisant la synthèse du co-enzyme à partir de l'acide pantothénique.

Enonçons encore l'hypothèse de GIBERTON selon laquelle l'acide glutamique interviendrait comme accélérateur du catabolisme des glucides, par la voie du cycle tricarboxylique de Krebs.

Par désamination, il fournirait de l'ammoniaque et l'acide α -cétonique correspondant, l'acide céto-glutarique qui est précisément l'un des stades intermédiaires de ce cycle. S'y intégrant indirectement, il pourrait lui donner des impulsions capables d'accélérer le métabolisme énergétique et de ce fait améliorer le fonctionnement cellulaire. La sensibilité particulière de la cellule nerveuse découlerait de l'intensité de son métabolisme glucidique.

Mentionnons enfin les récents travaux de DEJEAN, LAMARQUE, THIBAUD et PAYCHA qui, à Montpellier, ont contribué très brillamment à l'étude du mécanisme d'action de l'acide glutamique. Ces auteurs ont étudié, par la fixation de phosphore radioactif, l'activité spécifique des tissus et tout particulièrement les modifications de celle-ci avec injection préalable de glutamate de magnésium.

Deux séries d'expériences portant sur des Souris et des Lapins montrèrent que le glutamate de magnésium n'a aucune influence sur la fixation de P_{32} dans les tissus musculaires et osseux, mais qu'en revanche il augmente dans la proportion de 1 à 5 la fixation de phosphore radioactif dans les tissus nerveux. Cette augmentation est la plus prononcée pour la substance blanche, la substance grise du cerveau et la substance blanche du cervelet.

On peut donc en conclure avec les auteurs montpelliérains que l'activité métabolique est augmentée d'autant et que le glutamate de magnésium ou l'acide glutamique exercent une véritable action sur le métabolisme nerveux.

Toutes les théories précédemment énoncées, toutes les expériences effectuées ne sont peut-être pas parvenues à percer d'une façon définitive ce voile de mystère qui entoure l'acide glutamique, mais il semble cependant que l'accord des auteurs soit fait sur un point : *l'acide glutamique est bien la plaque tournante des métabolismes glucidique, lipidique et protidique, du métabolisme général par conséquent et du métabolisme cérébral en particulier.*

Depuis KREBS, WEILH-MALHERBE, MONNIER, etc..., l'acide glutamique est intimement lié au métabolisme de la cellule nerveuse, et toute perturbation de ce dernier, quelle que soit son origine, semble *a priori* justiciable d'un traitement par l'acide glutamique.

Nous nous proposons de ne retenir ici que le facteur toxique, les intoxications exogènes et endogènes des éléments nobles du cerveau ; certaines peuvent entraîner un bouleversement du métabolisme général, ainsi l'intoxication éthylique, mais toutes modifient le métabolisme de la cellule nerveuse et parfois même la structure histologique de celle-ci.

Avant de contribuer à l'étude de ces encéphaloses toxiques, il est utile de rappeler les indications actuelles de l'acide glutamique en dehors de la sphère

cérébrale et surtout en neuropsychiatrie, car elles nous serviront de pont avec les encéphaloses toxiques, affections qui d'une façon générale se manifesteront sous la forme d'un gros état déficitaire dans le domaine mental, psychique et intellectuel.

CHAPITRE II

LES PRINCIPALES INDICATIONS ACTUELLES DE L'ACIDE GLUTAMIQUE

EN DEHORS DE LA NEUROPSYCHIATRIE

L'importance du rôle joué par l'acide glutamique dans les métabolismes intermédiaires laisserait prévoir son efficacité dans de nombreux états pathologiques autres que ceux rattachés à la sphère cérébrale.

Nous rappellerons entre autres :

- Les effets obtenus par ZINNITH et KUHR dans les *dystonies neuro-végétatives* et dans les troubles subjectifs de l'hypertension.
- Les travaux de CHARPY, ODDOZE et BONNIOL qui préconisent l'emploi de l'acide glutamique dans certaines affections en apparence fort éloignées des indications habituelles, comme l'*eczéma* et les autres *dermites de sensibilisation*. Les auteurs rapportent l'action de l'acide glutamique à son mécanisme adrénérgique.
- En *ophtalmologie*, des effets favorables ont été rapportés par certains auteurs dans des cas de dégénérescence rétinienne et de glaucome. GALLOIS a constaté une augmentation notable de l'acuité visuelle.

- BRUSGSCH, MÖLLER et OBSTOJ l'ont administré dans quatre *dystrophies musculaires progressives* et ont constaté une stabilisation de l'affection et une reprise de l'évolution en cas de suppression de la thérapeutique.
- RONCHI et NOVI signalent les effets toniques de l'acide glutamique chez les sportifs et le préconisent comme médicament de *la fatigue*.

Nous insisterons davantage sur l'utilisation de l'acide glutamique contre les asthénies physiques et psychiques et contre les troubles entraînés par l'emploi du rimifon, car nous approchons de très près le problème des encéphaloses toxiques et de l'acide glutamique.

Les asthénies physiques, psychiques et intellectuelles.

Le rôle de l'acide glutamique dans le métabolisme général, son intervention dans la nutrition générale qui a été soulignée par de nombreux travaux, laissent prévoir une extension des indications de l'acide glutamique à diverses manifestations non spécifiques, en rapport avec des atteintes intéressant le fonctionnement général de l'organisme :

- dysfonctionnement métabolique,
 - troubles généraux de la nutrition,
 - états carenciels,
- et sur les différents états de déficience somatique primaires ou secondaires :
- anorexie,
 - insuffisance pondérale,
 - suites opératoires,
 - syndrome asthénique des convalescents.

M. T. NAHEL cite 17 observations d'asthénie physique, psychique et intellectuelle et portant sur trois groupes de sujets :

- a) enfants en période scolaire ou en période de préparation d'examen et présentant une asthénie à la fois physique et intellectuelle. Après quinze jours de traitement par l'acide glutamique, l'appétit revint, la fatigue s'atténua d'une façon spectaculaire et les sujets purent reprendre un travail intensif.
- b) sujets âgés présentant une asthénie physique et intellectuelle consécutive à des troubles importants de la nutrition (gastrites chroniques, lésions diverses de l'appareil digestif, etc...). Dans tous les cas une amélioration globale fut constatée.
- c) sujets adultes présentant des asthénies d'autre nature, asthénie post-chirurgicale, post-obstétricale, asthénie après maladie, asthénie après un traitement fatiguant, comme la radiothérapie. Là encore une amélioration globale, parfois spectaculaire, a été observée.

Nous ne pouvions passer sous silence l'action de l'acide glutamique sur les différentes formes d'asthénie, car nous verrons qu'au cours des encéphaloses toxiques l'asthénie est de règle ; par conséquent nous prévoyons déjà l'action fortement adjuvante de l'acide glutamique au cours de ces affections.

Les troubles entraînés par l'utilisation du rimifon.

Contre toute attente, le rappel de cette indication est d'une très grande importance et nous allons voir pourquoi.

L'acide glutamique ou le glutamate de magnésium (la forme la plus utilisée de l'acide glutamique) n'ont aucune action antibiotique directe sur le bacille de Koch, mais ils ont un rôle adjuvant essentiel dans la bacillose où ils trouvent une double indication :

1° *Ils luttent contre l'asthénie*, symptôme fréquent et banal chez les phtisiques. Leur action est superposable en tout point avec celle qu'ils exercent

sur les asthénies d'autre nature envisagées dans le paragraphe précédent ; elle ne relève donc que de leur action énergétique, de leur rôle primordial dans la nutrition générale. Une augmentation de poids, la reprise de l'appétit, une sensation d'euphorie, de bien-être ont été mises en évidence par M. T. NAHEL.

2° *Ils luttent, par leurs effets antitoxiques*, contre les accidents d'intolérance à l'isoniaside et à ses dérivés. Ces accidents ne sont pas dus, comme le prétendent certains auteurs, à une insuffisance de vitamine PP provoquée par le traitement, puisque l'apport de cette vitamine n'amène aucune amélioration ; ils sont dus au contraire à une véritable libération de molécules d'ammoniaque, fortement toxiques nous le savons.

C'est donc encore une fois à la propriété que possède l'acide glutamique de former avec l'ammoniaque en excès un composé non toxique, la glutamine, que nous devons cette action antitoxique. Les travaux de TRABUCCHY, PORCELATTI, PRÉZIOZIS, CEDRANGELO et de M. T. NAHEL ont fait ressortir ces faits, et CURCI et DEL TORRE ont pu injecter à des cobayes protégés par l'acide glutamique des doses d'isoniaside supérieures de 40 % à la dose léthale sans obtenir d'effet nocif ; des constatations analogues ont été faites avec la glyconiaside.

Ces accidents ne sont pas très fréquents pour l'instant ; cependant, étant donné l'extrême diffusion de ce produit, les cas sont actuellement nombreux de syndromes polynévritiques, d'insomnies, de vertiges, de bourdonnements d'oreille, de céphalées, d'accidents nerveux divers et aussi de troubles psychiques qui traduisent cette intolérance.

Ainsi, s'il est intéressant d'avoir à sa disposition un produit qui permette l'administration de l'isoniaside en supprimant ces troubles, il semble plus intéressant encore de faire un rapprochement entre l'intoxication par l'isoniaside et l'intoxication urémique

que nous retrouverons dans le cadre des encéphaloses toxiques (encéphalose urémique, coma hépatique...).

On retrouve en effet le même mécanisme pathogénique de base, un excès d'ammoniaque dans le sang circulant, une intoxication élective des cellules nerveuses et principalement cérébrales, des manifestations cliniques neurologiques et psychiques sensiblement voisines.

En définitive, cette indication de l'acide glutamique aurait pu entrer dans le cadre général des encéphaloses toxiques (l'encéphalose par le rimifon) et ne pas occuper cette place, apparemment assez éloignée de la question qui nous préoccupe.

L'acide glutamique et les insuffisances hépatiques.

Une fois de plus, l'acide glutamique a trouvé, dans les insuffisances hépatiques, une indication qui semble nous éloigner de nos encéphaloses et qui cependant nous en rapproche considérablement. En réalité on ne peut dissocier toutes les innombrables indications de cet acide aminé ; elles s'intriquent trop fortement, et pour le comprendre il faut se souvenir des propriétés biochimiques de l'acide glutamique, propriétés sur lesquelles nous avons longuement insisté.

L'insuffisance hépatique va se traduire par un bouleversement du métabolisme protidique et en particulier un excès d'ammoniaque, cet inévitable élément toxique que nous retrouvons sans cesse et qui va disparaître en présence de l'acide glutamique.

En outre, un fait curieux doit être signalé : il s'agit de l'affinité élective constatée *in vitro* de l'acide glutamique pour le cerveau et aussi pour le foie ; cette absorption directe observée également *in vivo* ne pouvait être passée sous silence.

Nous verrons, avec le coma hépatique, le traitement des insuffisances hépatiques graves, et nous

nous contenterons ici de rapporter les effets de cet acide aminé sur l'insuffisance hépatique banale.

M. T. NAHEL cite deux cas de cirrhoses confirmées (une cirrhose hypertrophique et une cirrhose de Laënnec) arrivées à un stade évolutif assez avancé. Dans ces deux cas l'acide glutamique a eu une action certaine sur le plan clinique (amélioration de l'appétit permettant l'institution d'un régime hyperprotidique, etc...). La cirrhose de Laënnec, après deux mois d'amélioration passagère, s'est toutefois terminée par la mort.

M. T. NAHEL rapporte enfin quatre cas de stéatose hépatique chez des tuberculeux alcooliques où, une fois encore, le retour de l'appétit et l'amélioration de l'état général ont été observés chez ces malades.

EN NEUROPSYCHIATRIE

Les premiers essais thérapeutiques et les premiers résultats cliniques ont été réalisés et observés en neuropsychiatrie. Depuis, le champ des indications de l'acide glutamique s'est considérablement étendu.

Nous avons voulu citer en dernier lieu les expériences et les indications dans ce domaine, car leur importance nous permettra d'insister plus longuement sur l'action de l'acide glutamique dans les syndromes déficitaires (déficience mentale, déficience de la mémoire, déficience intellectuelle...).

Ce sont ces syndromes déficitaires que nous retrouverons à l'état aigu ou à l'état chronique dans les encéphaloses toxiques, et c'est la raison pour laquelle l'acide glutamique, après avoir été utilisé avec succès dans ces syndromes, devait être préconisé pour lutter contre la déficience globale succédant à l'intoxication des cellules cérébrales.

En 1943, PRICE et ses collaborateurs, accordant à l'acide glutamique une propriété anticonvulsivante (qu'ils attribuèrent d'ailleurs à sa double fonction acide) furent les premiers à traiter des sujets atteints de *petit mal épileptique* ; ils observèrent une diminution très nette des accès et une remarquable transformation de l'état psychique de leurs malades.

PUECH et CONSTANT traitèrent également plusieurs sujets atteints de petit mal, mais avec du glutamate de magnésium ; le nombre des crises diminua très sensiblement, mais l'action immédiate du glutamate de magnésium sur les accès *convulsifs* fut assez douteux. Ces auteurs constatèrent surtout dans la plupart des cas une amélioration du comportement et du caractère, une stimulation de l'intellect et une augmentation du rendement ; une diminution de l'asthénie, une activité accrue et même une ascension pondérale ont été plusieurs fois observées.

Si PRICE, PUTNAM et plus tard PUECH et CONSTANT, ont vérifié cliniquement, et avec plus ou moins de succès, les propriétés anticonvulsivantes de l'acide glutamique, ce sont en définitive les propriétés secondes, découvertes empiriquement, qui ont retenu l'attention des auteurs.

Les modifications caractérielles et mentales, la stimulation intellectuelle, enregistrées au cours de leurs essais, furent ainsi à l'origine d'innombrables travaux qui allaient consacrer l'action remarquable de l'acide glutamique dans les *états de déficience mentale et intellectuelle*.

PUECH et CONSTANT obtinrent des résultats spectaculaires sur un groupe de *jeunes enfants déficients mentaux* et présentant des troubles du caractère et du comportement. Ils utilisèrent le glutamate de magnésium, sel de l'acide glutamique, qui ajoute aux effets de celui-ci ceux du potassium au niveau cérébral et qui permet l'utilisation moins massive d'acide glutamique ; nous verrons que les résultats n'étaient

obtenus qu'avec une très forte dose de cet acide aminé lorsqu'il était utilisé seul.

Ces auteurs observèrent une amélioration globale, psychique et physique, une modification du caractère et de la personnalité entraînant une plus grande facilité d'adaptation sociale et à la discipline collective, une recrudescence d'intérêt pour les activités scolaires, un développement de l'affectivité, une amélioration du langage, une amélioration du quotient intellectuel d'autant plus importante que les quotients intellectuels initiaux étaient bas.

BESSMANN conclut également à l'amélioration significative de l'état mental et intellectuel de certains enfants déficients mentaux, mais avec une restriction cependant pour les sujets présentant d'importantes lésions cérébrales.

Martha FOALE rapporte, en 1952, des résultats obtenus sur 15 enfants *déficients mentaux et inadaptés*, traités pendant 10 mois par l'acide glutamique, à la dose de 9 à 12 grammes par jour ; ces résultats très favorables ont été eux aussi objectivés par des mesures psychométriques au test de Catell.

SCHLACHTER, en France, traite par des associations acide glutamique-complexe vitamine B, acide glutamique-extraits thyroïdiens, 23 enfants débiles mentaux et caractériels, retardés du langage, et obtient une amélioration clinique chez 70 % d'entre eux.

P. DESCLAUX, I. BENOIT et S. AUSSAGEL ont effectué une étude comparative clinique et psychométrique sur deux groupes d'enfants débiles profonds : un groupe témoin ne recevant pas d'acide glutamique et un groupe traité par 8 grammes par jour d'acide glutamique. Ils observèrent, chez les enfants du second groupe, une amélioration du comportement, une augmentation du quotient intellectuel, des progrès dans le développement statural et une transformation caractérielle dans le sens de la sociabilité et une meilleure adaptation scolaire.

ALBERT, HOCH, WALSCH puis BURGMEISTER et ZIMMERMANN contribuèrent, eux aussi, à mettre en évidence les effets de l'acide glutamique sur la capacité intellectuelle des débiles mentaux. ZIMMERMANN et ses collaborateurs précisèrent à cet effet les modalités du traitement pour l'obtention de l'effet optimum ; ils indiquèrent la nécessité de doses élevées, comprises entre 6 et 24 grammes par jour d'acide glutamique (12 gr. en moyenne), et ils insistèrent sur la longue durée du traitement. Les effets les plus favorables, selon eux, se manifestent au cours des six premiers mois et la limite maxima est atteinte à la fin de la première année.

Si certains auteurs, comme T. L. Mac CULLOCH (1949) et KERZ n'ont pas observé des résultats aussi positifs avec l'acide glutamique, la majorité des travaux ont malgré tout confirmé les études de ZIMMERMANN.

Ces constatations d'ordre clinique et psychométrique sont à l'origine de l'utilisation de l'acide glutamique dans toutes les psychopathies se traduisant par un état déficitaire quel qu'il soit et quelle qu'en soit l'étiologie.

C'est ainsi qu'HARBIER et PERRAULT ont obtenu d'excellents résultats dans le fléchissement intellectuel des *cérébro scléreux*.

O. DEFREITAS, de son côté, associe l'acide glutamique au traitement spécifique chez deux *paralytiques généraux* avec gros déficit mental et intellectuel ; il constata, outre une amélioration sérologique, neurologique et psychique, une très nette atténuation du syndrome mental et une augmentation du quotient intellectuel, alors que deux autres malades témoins, soumis au seul traitement antisyphilitique, conservèrent leurs troubles mentaux.

DELAY et ses collaborateurs obtiennent également des résultats significatifs dans un autre groupe de psychopathies déficitaires, les *psychoses d'involution* ; ils observèrent, après un traitement de trois mois,

une très nette amélioration clinique et un redressement important du quotient intellectuel.

En marge de la pathologie, HARBIER et PERRAULT ont observé les effets de l'acide glutamique sur des *sujets normaux*, mais présentant un amoindrissement passager de l'activité intellectuelle ou devant affronter des difficultés inhabituelles ; l'acide glutamique s'est montré un précieux auxiliaire et a permis à ces sujets de franchir avec aisance tous ces obstacles.

Pour terminer ce chapitre des applications actuelles de l'acide glutamique dans le domaine de la psychiatrie, signalons les passionnants travaux de V. PORTA, O. CONTINI, POLI, qui mettent l'accent sur les modifications portant sur l'ensemble de la personnalité observées au cours du traitement par l'acide glutamique.

Utilisant le test de Rorschach chez des enfants soumis au traitement pendant six mois, ils constatèrent une remarquable amélioration intellectuelle portant sur toutes les composantes du psychogramme (productivité, niveau de synthèse intellectuelle, finesse de perception, capacité critique).

Outre ces modifications intellectuelles, les auteurs ont noté des modifications de la personnalité et du caractère, en particulier la non-apparition du déséquilibre affectif que provoque généralement chez des sujets non traités l'approche des examens de fin d'année.

En résumé, tous ces travaux montrent qu'indiscutablement l'acide glutamique est devenu le stimulant psychique et mental indispensable chez les sujets atteints d'un déficit cérébral global ou limité. L'existence de manifestations typiquement déficitaires jointes aux troubles métaboliques de la cellule cérébrale au cours de diverses intoxications aiguës ou chroniques constitue indéniablement une double indication de l'acide glutamique.

Nous nous proposons donc de contribuer à l'étude de ces encéphaloses toxiques, étude qui va être grandement facilitée par les données qui précèdent.

CHAPITRE III

LES ENCÉPHALOSES TOXIQUES ET LEURS SYNDROMES DÉFICITAIRES

A. — LE COMA HÉPATIQUE ou Encéphalose ammoniacale

Il constitue la manifestation clinique la plus grave de l'insuffisance hépatique. Il reconnaît comme causes principales :

a) *Les hépatites aiguës* graves et notamment les hépatites virales évoluant vers l'atrophie aiguë du foie.

b) *Les cirrhoses*, alcooliques et méta-ictériques de préférence, et plus rarement les cirrhoses cholestatiques et pigmentaires.

En pratique, l'hépatite virale et l'alcoolisme restent les deux grandes sources du coma hépatique et leur fréquence respective varie selon les pays et les époques.

Sans lien avec une étiologie spécifique, le coma hépatique n'a pas davantage pour base une lésion définie du foie dont le volume même, au cours de cet épisode aigu, est des plus variables ; il a été observé des hépatomégalies monstrueuses et des foies extrêmement atrophies.

En étudiant tout particulièrement l'ictère grave, J. DECOURT, I. BERTRAND, Ch. GUILLAUMIN, J. GRUNER et J. L'HENORET ont essayé de concevoir la pathogénie

du coma hépatique qui marque le terme ultime de l'insuffisance hépatique et précède généralement de très peu l'issue fatale.

Cliniquement, ils retiennent trois éléments essentiels : un *ictère grave*, des *hémorragies diffuses* et parfois cataclismiques qui peuvent à elles seules emporter le malade (CACHERA, nous le verrons, distingue le coma hépatique pur du coma hépatique post-hémorragique) et enfin des *troubles nerveux*.

L'intensité de l'ictère n'a guère de signification pronostique ; un ictère peut être intense et bénin, alors que parfois un ictère léger coexiste avec une déchéance fatale des fonctions hépatiques.

Les hémorragies ? Nous savons qu'elles sont redoutables par leur apparition souvent brutale et leur intensité, mais elles ne peuvent nous renseigner sur l'état de la cellule hépatique et surtout de la cellule cérébrale. Il faudrait alors déceler, en leur présence, un retard important de la coagulation sanguine qui traduirait une insuffisance de la fibrinogénèse et qui prendrait ainsi une grosse valeur pronostique.

Il reste les *troubles nerveux* ; ce sont ceux qui, pour DECOURT et ses collaborateurs, donnent au syndrome sa physionomie clinique la plus expressive, mais encore faut-il établir avec eux une distinction parmi les signes nerveux qui accompagnent un ictère.

1^o Il y a l'ictère infectieux ou toxique, au cours duquel l'atteinte cérébrale est due à l'action directe de l'agent causal.

2^o Les hépatonéphrites, où les symptômes nerveux traduisent simplement l'état d'urémie cérébrale (WIDAL, GARNIER, REILLY).

3^o L'ictère simple banal, apyrétique, qui s'aggrave et dont les signes nerveux sont directement sous la dépendance de l'insuffisance hépatique. Ce sont ces signes qui nous intéressent plus particulièrement, et ils ont été bien étudiés par les mêmes auteurs.

— un épisode confusionnel avec délire, qui précède de peu la torpeur et l'état franchement comateux et qui signe formellement l'atteinte encéphalique ;

— l'inconscience totale ;

— les réflexes tendineux vifs et asymétriques ;

— la respiration ample, profonde, non stertoreuse, rappelant parfois celle des comas diabétiques. Cette respiration est cependant inégale, avec des variations d'intensité qui n'ont pas la régularité d'un rythme de Cheynes-Stoke typique ; quand l'amplitude est faible, le coma paraît plus profond et lorsque l'amplitude est plus forte il existe une sorte de contraction en extension et parfois même de l'agitation ;

— mydriase modérée, et ce signe a une grande valeur, car dans le coma urémique il existe généralement un myosis et les mécanismes pathogéniques de ces deux affections ont, nous le verrons, des points communs ;

— il n'existe aucun signe méningé ou de lésion en foyer.

Ainsi se présente le syndrome neurologique du coma hépatique, syndrome à évolution courte, la mort survenant de un à quatre jours après les premières manifestations de souffrance cérébrale.

DECOURT et ses collaborateurs, au cours de l'ictère grave, et d'autres auteurs sur un plan plus général, ont essayé de trouver aux accidents comateux de la grande insuffisance hépatique une explication que l'examen des centres nerveux ne fournit pas de façon catégorique. Les lésions nerveuses sur lesquelles nous reviendrons longuement cependant avec DECOURT et ses collaborateurs, semblent, pour la majorité des auteurs, être le témoin d'une atteinte « toxique » des centres nerveux, atteinte en rapport avec les perturbations biochimiques des liquides de l'organisme.

Actuellement, les investigations s'orientent vers la recherche de ces anomalies biologiques et de nombreuses hypothèses sont émises. Les explications pathogéniques sont diverses et font encore l'objet de recherches, d'autant plus que les tests usuels d'exploration fonctionnelle du foie ne trahissent même pas le passage dans le coma.

A quoi attribuer le coma hépatique ?

— *A l'ictère lui-même ?* — DECOURT et ses collaborateurs ne le pensent pas, car si expérimentalement, des injections de bile totale peuvent engendrer chez l'animal de la stupeur et de la catatonie (H. BARUK et L. CAMUS), en clinique un ictère banal ne provoque pas d'accidents très graves, en dehors de l'asthénie et de quelques troubles de l'attention.

— *A l'intervention de substances toxiques ?* — Soit de substances toxiques produites du fait de l'autolyse parenchymateuse qui ne s'observe que dans les comas hépatiques dus à une atrophie aiguë, soit de corps toxiques intestinaux qu'un foie gravement déficient n'arrête plus. Les expériences de BALO et KORPASSY (1932) sur les chiens porteurs d'une fistule d'Eck et qui présentèrent des troubles nerveux après administration de substances protéiques, semblent appuyer cette hypothèse.

— *A des troubles de l'équilibre électrolytiques et acido-basiques ?* tels que

la baisse de la natrémie, qui peut, selon CAROLI et PESQUIGNOT, créer de faux comas hépatiques curables par le chlorure de sodium ; cette baisse de la natrémie est, au cours des comas hépatiques, des plus inconstante ;

l'hypokaliémie, observée par CARFAGNO dans 9 cas sur 11 de comas hépatiques, peut à elle seule provoquer des désordres nerveux ;

l'acidose, dont le rôle dans les comas hépatiques a été signalé par Marcel LABBÉ et BITH en 1912. Généralement, le taux de la réserve alcaline est sensiblement abaissé au cours du coma et même de l'insuffisance hépatique qui le précède ; DECOURT a noté dans deux observations un abaissement profond de la réserve alcaline (31 et 15 volumes).

Cependant des travaux récents donnent des indications qui ne sont pas concordantes sur ce point ; ADAMS et FOLEY concluent, en particulier, que les changements de la réserve alcaline et du pH sanguin ne présentent aucune corrélation avec les troubles neurologiques. La correction des troubles électrolytiques et de l'acidose ne change d'ailleurs guère le cours de l'évolution.

— *Aux troubles du métabolisme glucidique ?* —

SNELL et BUTT ont constaté une sensible augmentation de l'acide lactique et de l'acide pyruvique au cours du coma hépatique. AMATUZIO et NESBITT ont vérifié le fait dans 12 observations, mais il reste à établir le rôle pathogénique que l'on peut attribuer à cette accumulation de métabolites intermédiaires des glucides dans la genèse du coma.

L'hypoglycémie est une des conséquences métaboliques fondamentales de l'hépatectomie totale, mais elle est fort inconstante et exceptionnellement très marquée en pathologie humaine, même dans l'insuffisance hépatique la plus grave. DECOURT et GUILLAUMIN rapportent cependant les cas où la glycémie est tombée à 0,56 et 0,48. Par contre, la majorité des auteurs ne mentionnent qu'un abaissement très léger et se refusent à accorder à l'hypoglycémie un rôle essentiel dans la genèse des troubles nerveux au cours du coma hépatique.

L'acide glutamique donne dans l'hypoglycémie et dans le coma hypoglycémique d'excellents résultats par une excitation de la médullo-surrénale qui entraîne

secondairement une réponse hyperglycémiant par décharge adrénalinique. Toutefois, le fait que l'acide glutamique agisse sur les deux comas hépatique et hypoglycémique, est insuffisant pour expliquer le premier par le mécanisme étiologique du second.

— *Aux troubles du métabolisme lipidique ?* —

On a mis en évidence une baisse de la cholestérolémie, une baisse du cholestérol total qui affirme l'existence d'un trouble grave du métabolisme lipidique ; or nous savons que le tissu nerveux est extrêmement riche en composés lipidiques complexes (phosphorés, azotés, soufrés...) et tout trouble du métabolisme lipidique peut signer ou provoquer des perturbations métaboliques au niveau de la cellule nerveuse.

— *Aux troubles du métabolisme protidique ?* —

Ils sont à l'heure actuelle à l'ordre du jour et constituent la caractéristique essentielle de la grande insuffisance hépatique.

MURPHY, CHALMERS, ECKARDT et DAVIDSON signalent une *augmentation de l'azote total* non uréique dans une série de 20 cas de coma hépatique.

L'*augmentation des amino-acides* est assez discutée, et les études chromatographiques mettent en évidence l'augmentation de certains acides aminés selon l'atteinte du foie. CACHIN, DURLASS et BLASS insistent sur l'apparition d'acides aminés aromatiques (tyrosine, phénylalanine) au cours des cirrhoses graves, mais il n'a pas été signalé de comportement propre au coma hépatique.

L'*augmentation de l'acide urique et des polypeptides* a été signalée un peu partout. Or ces corps, et principalement les polypeptides, sont très toxiques et leur présence pourrait à elle seule fournir une explication à la souffrance cérébrale. (N. FISSINGER a d'ailleurs montré leur abondance dans le liquide céphalo-rachidien à la période terminale de l'insuffisance hépatique).

A l'intoxication polypeptidique pourrait être rapporté le cas où la respiration prend le type Cheynes-Stokes, bien que ce mode de respiration ne soit pas spécifique à l'intoxication azotée.

Ce sont en définitive *les anomalies du métabolisme de l'ammoniaque* au cours du coma hépatique qui retiennent principalement l'attention des auteurs contemporains ; il est en effet possible de démontrer une relation entre l'administration d'ammoniaque et l'apparition de troubles nerveux.

En 1932, VAN CAULAERT, DEVILLER et HALFF font ingérer 5 à 10 gr. de chlorure d'ammonium à trois sujets cirrhotiques qui présentent alors de l'agitation, des secousses cloniques, du délire, un état confusionnel, de la torpeur et même du sub-coma ; un dosage de l'ammoniaque dans le sérum révèle une élévation considérable de l'ammoniémie.

GABUDZA, PHILIPPS, DAVIDSON retrouvent des phénomènes analogues avec des résines à l'ammonium (torpeur, somnolence, désorientation, etc...), troubles qui ne surviennent pas en cas d'emploi de résines simples.

SCHWARTZ et les mêmes auteurs reproduisirent, chez des cirrhotiques, un syndrome identique au pré-coma hépatique par administration de substances protéiques.

Indépendamment de la pathologie hépatique, on connaît d'autre part la toxicité particulière de l'ammoniaque pour le tissu nerveux (WEIL, MALHERBE).

Il reste à établir si l'ammoniaque est effectivement augmenté dans l'organisme au cours du coma hépatique d'apparition spontanée ; la question est difficile à résoudre, car on ne peut se baser que sur la mesure de l'ammoniémie, ammoniémie qui ne renseigne pas nécessairement sur la teneur des tissus en ammoniaque et dont le dosage laisse d'ailleurs subsister des incertitudes techniques.

SCHWARTZ, PHILIPPS, CABUDZA et DAVIDSON ont, par la méthode de chromodiffusion de Conway, trouvé une augmentation de l'ammoniémie dans 15 cas de précoma et 12 comas confirmés.

SINGH, BARCLAY et COOKE ont trouvé une hyperammoniémie chez des cirrhotiques sans aucune corrélation avec l'existence de troubles neurologiques, mais celle-ci est indiscutable pour RIDDEL et Mac DERMOTT et leurs 29 comas hépatiques avec hyperammoniémie concomitante à l'évolution de signes neurologiques.

WALSCH, employant la chromatographie, a vu que la glutamine (transporteur de l'ammoniaque en circulation) peut être augmentée dans le sang, le liquide céphalo-rachidien et l'urine des patients atteints de coma hépatique.

Les notions qui précèdent, concernant les perturbations du catabolisme protéique, ont conduit WALSCH en 1953 à proposer l'acide glutamique comme traitement du coma hépatique. Ce traitement allait être adopté, mais avant de passer en revue la littérature médicale et d'exposer brièvement quelques observations de différents auteurs, essayons de préciser le retentissement cérébral de ces désordres humoraux.

Les lésions cérébrales.

L'atteinte cérébrale se caractérise essentiellement par :

- l'œdème,
- les lésions nerveuses et oligogliales.

L'œdème cérébral ne peut en aucun cas être attribué à une hydratation tissulaire générale (le malade est plutôt déshydraté) ou à une rétention chlorurée d'origine rénale (comme on l'admet pour le coma urémique).

Les lésions nerveuses. — C'est l'examen histologique du cerveau qui nous apporte des données fondamentales sur l'étendue et la nature des lésions. Celles-ci ont été bien étudiées par DECOURT et ses collaborateurs ; elles sont complexes et à prédominance hémisphérique, avec gonflement de la substance blanche, demyélinisation partielle, réactions oligogliques et modifications vasculaires.

1° *L'album central.* — Demyélinisation étendue, portant sur le centre ovale et la couronne rayonnante. Cette demyélinisation est plus un éclaircissement discret qu'une demyélinisation complète ; elle n'est pas diffuse, mais en taches, en flammes, qui correspondent probablement aux zones d'accroissement de l'imbibition cérébrale.

L'oligoglie est le siège de modifications importantes (gonflement énorme du corps protoplasmique) ; la macroglie, la microglie sont normales.

Certains cylindraxes sont interrompus, mais ce sont les irrégularités de diamètre qui retiennent l'attention.

2° *Le cortex cérébral.* — Les histologistes ont observé de très grosses lésions neuroganglionnaires, lésions s'étendant dans les différentes couches cellulaires de Broadmann.

Les cellules cérébrales indemnes sont d'une rareté extrême, les lésions vont de l'aspect granuleux des corps de Nissl (avec ou sans gonflement nucléaire) à la fonte cellulaire. Les lésions sont irréductibles et entraînent évidemment une symptomatologie elle-même irréversible.

3° *Les noyaux gris.* — Les lésions sont moins importantes et plus disséminées ; il existe une dilatation vasculaire avec périvascularite que l'on retrouve en réalité dans tout le cerveau.

4° *L'hypothalamus* est légèrement atteint.

5° *Les ventricules* sont réduits à l'état de fentes, mais les plexus choroïdes sont indemnes.

Sil existe un œdème cérébral indiscutable, on ne peut attribuer les lésions nerveuses à une simple rétention hydrochlorurée. On ne peut pas, non plus, retenir une étiologie infectieuse ou vasculaire, et pour DECOURT et ses collaborateurs il s'agit très vraisemblablement de phénomènes toxiques.

C'est également l'avis de tous les auteurs et de CACHERA, pour qui néanmoins les lésions nerveuses parenchymateuses sont, sinon inexistantes, du moins sans valeur pour expliquer les manifestations du coma hépatique.

Ces éléments toxiques, entraînés par le sang dans l'encéphale (l'ammoniaque notamment), vont provoquer des troubles graves du métabolisme et de la respiration de la cellule cérébrale, et c'est à ces mêmes éléments toxiques que sont redevables les lésions anatomo-histologiques précitées.

Quelques essais de traitement par l'acide glutamique.

Se basant sur le rôle de l'acide glutamique tant dans le métabolisme général (où il constitue une plaque intermédiaire) que dans le métabolisme cérébral et hépatique, plusieurs auteurs firent appel à cet acide aminé pour combattre le coma hépatique, et plus particulièrement, l'excès d'ammoniaque qui est considéré comme un des principaux facteurs de l'intoxication cérébrale.

WALSCH fut le premier à expérimenter l'action de doses importantes d'acide glutamique par voie intra-veineuse et sous forme de glutamate de sodium. Il cite trois observations :

Le premier cas concernait un homme de 45 ans, atteint d'une cirrhose hépatique avec varices œsophagiennes et splénomégalie associées à une colite

ulcéreuse. Le coma profond, avec signes nerveux, n'ayant pas cédé à l'administration de glucose et de vitamine B par voie veineuse, fut alors traité par du glutamate de sodium à forte dose et en perfusion lente. Quatre heures plus tard, le malade reprit conscience et son état psychique redevint normal dès le lendemain. Il n'y eut pas de rechute.

Le second est celui d'un homme de 51 ans, ayant subi une anastomose porto-cave pour des hémorragies par varices œsophagiennes ; le malade tomba dans un coma profond une semaine après l'intervention. Il fut soumis à un traitement associant le glutamate de sodium, le glucose et les solutions d'électrolytes. La profondeur du coma diminua et le sujet reprit conscience deux jours après ; un traitement discontinu par le glutamate fut alors institué, dépendant de l'apparition de l'état subcomateux ou de signes psychiques. La mort survint huit mois plus tard dans le coma, mais sans aucun épisode comateux dans l'intervalle.

Le troisième cas était représenté par une femme de 61 ans ayant des attaques récidivantes de jaunisse, avec hépatomégalie et amaigrissement. La malade présentant une rétention aqueuse et des signes de confusion mentale, fut traitée par les résines à échange d'ions, la vitamine B et 20 grammes d'acide glutamique *per os*. Le coma s'installa et s'aggrava malgré le glucose intra-veineux et les électrolytes ; on ajouta alors 23 grammes de glutamate de sodium et la malade redevint consciente et guérit avec du glutamate *per os* de consolidation.

WOODROW et ses collaborateurs rapportent le cas d'une jeune fille de 22 ans atteinte d'hépatite aiguë et présentant un coma profond qui, après deux jours de traitement énergique par 250 mgr. d'auréomycine et 60 grammes de glutamate de sodium dans 1,5 litre de sérum glucosé à 10 % administré en perfusion lente, redevint consciente ; consolidation, là aussi, par du glutamate de sodium *per os*.

PRIEST obtint un succès extraordinaire puisque son malade, atteint d'hépatite infectieuse à forme prolongée, avec cirrhose et hématoméses abondantes, sortit de son coma après une perfusion de 20 grammes d'acide glutamique et vingt-quatre heures après prenait son déjeuner assis dans son lit.

Dans les quatre premiers cas ce furent des doses considérables qui furent employées, mais aucun accident ne fut observé, la condition essentielle de bonne tolérance par l'organisme étant que l'injection fût poussée lentement, en trois ou quatre heures.

CACHIN, PERGOLA, ASCARAVAGE sont parvenus à une conclusion moins favorable en traitant sept cas de coma survenant au cours de cirrhoses alcooliques. Les résultats ne sont pas comparables à ceux obtenus par WALSCH ou WOODROW, ils furent même parfois décevants. Quatre cas se soldèrent par un échec complet, la mort survenant au cours du coma. Deux autres malades sortirent du coma, mais l'amélioration fut éphémère puisqu'une rechute précoce leur fut fatale. Le dernier cas fut par contre le plus heureux : le malade sortit de son coma de façon spectaculaire, et seul le manque de produit provoqua la mort.

Des échecs complets ont été également rapportés par CALVERT, SMITH et WERREN, mais attribués à une thérapeutique trop tardive. LESLIE, WEBSTER et DAVIDSON concluent que le traitement par l'acide glutamique est pratiquement sans effet sur le coma hépatique confirmé ou commençant.

Nous terminerons par les cas observés par CACHERA, car ils permettent d'établir une distinction entre deux formes de coma hépatique : le coma hépatique post-hémorragique et le coma hépatique pur.

CACHERA admet, en effet, qu'après une hémorragie digestive importante les produits du catabolisme protéique du sang digéré peuvent jouer un rôle d'autant plus important que ce catabolisme n'atteint pas

le stade final de la formation d'urée. Cette accumulation d'amino-acides, de polypeptides, d'ammoniaque provenant du sang digéré produit les mêmes effets que les sels d'ammonium administrés par Van CAULAERT ou GABUDZA.

Ce mécanisme pathogénique, s'il était vérifié, pourrait rendre compte du pronostic généralement meilleur de ces comas post-hémorragiques ; la résorption sanguine terminée, le retour à la conscience pourrait se faire. Quatre cas de coma hépatique post-hémorragique ont été traités par l'acide glutamique : les quatre malades sont sortis du coma de façon durable, et si les résultats finaux ont été décevants (trois sont morts par suite d'hémorragies ultérieures), la faute en revient à l'affection causale. Il n'en demeure pas moins que le coma a été dissipé dans chacun des cas traités.

CACHERA insiste sur le fait que l'hémorragie digestive seule n'entraîne évidemment pas un coma ; il faut une insuffisance hépatique préalable, et c'est ce qui se passe chez les cirrhotiques.

Le même auteur a d'autre part traité sept cas de coma hépatique pur et les résultats ont été nettement plus mauvais. Il y eut trois échecs complets, un réveil incomplet et passager dans deux autres cas et enfin deux guérisons.

Dans les deux cas de guérison, le réveil ne fut pas rapide mais survint au troisième jour de traitement, et surtout, devant la gravité des cas, on eut recours à la cortisone, aux antibiotiques et à la correction du déséquilibre électrolytique.

Il faut rappeler enfin que les cas heureux sont, d'une façon générale, obtenus sur des malades porteurs d'une hépatite virale grave, et que les cas malheureux sont le plus souvent les comas survenant chez des cirrhotiques. En surmontant le coma dans les cas d'hépatite aiguë grave, on peut voir guérir la maladie, mais au contraire, au cours d'une

cirrhose, l'hépatite chronique grave demeure et progresse inexorablement vers la mort par rechutes successives.

En conclusion, *l'acide glutamique agit dans le coma hépatique :*

1° sur le mécanisme pathogénique de l'affection, l'excès d'ammoniaque est en effet considéré comme l'élément essentiel dans le déclenchement des lésions et des manifestations encéphaliques ;

2° sur le métabolisme protidique en général, car en dehors de l'ammoniaque il existe d'autres corps hautement toxiques (comme les polypeptides) qu'il faut neutraliser ;

3° sur le métabolisme de la cellule cérébrale qu'il régularise et active ; il permet ainsi une résistance plus grande à l'intoxication par les corps précédents.

Son action hyperglycémiante et antiacidotique, quoique discutée, complète malgré tout le tableau des remarquables propriétés de cet acide aminé, tableau qui explique à lui seul son utilisation dans le coma hépatique.

M. le professeur BOULET et M. le professeur agrégé MIROUZE ont eu l'occasion de traiter dans leur service un cas de coma hépatique, et c'est cette observation que nous nous proposons de rapporter.

Observation.

L. B..., employé au gaz et à l'E. D. F., âgé de 47 ans, entre dans le service le 22 février 1955, avec une cirrhose en voie de décompensation. Il avait été hospitalisé cinq ans plus tôt pour début d'intoxication au gaz d'éclairage et depuis il avait effectué sept séjours à l'hôpital pour des manifestations cirrhotiques. Il s'agissait d'une cirrhose ancienne, hypertrophique, qui, malgré toutes ces hospitalisations

successives et l'observation régulière du traitement prescrit, était en voie de décompensation.

A son entrée, le malade présentait :

- un état général médiocre,
- un état sub-ictérique,
- une augmentation de volume de l'abdomen avec présence d'ascite (ombilic déplissé, matité dans les flancs, signe du flot),
- un gros foie débordant d'une main environ,
- une rate normale.

Les réflexes étaient présents, mais faibles, et on ne trouva pas de Babinski.

L'examen cardiovasculaire ne révéla aucune anomalie mais le malade prétendit avoir fréquemment vomi du sang et éliminé du sang dans les selles.

Le 23, après être resté une journée dans un état de somnolence et d'apathie, le malade entra brutalement dans le coma, un coma profond, accompagné de mydriase.

Au traitement général classique (sérum glucosé iso ou hypertonique, sérum salé, K-thrombyl, chlorure de polassium, terramycine, pénicilline) on ajouta du glutamate de magnésium sous forme de glutamag. Ce glutamate est administré en perfusion, très lentement et à forte dose puisque sept ampoules, soit 7 grammes, furent utilisées en l'espace de cinq heures.

On assista à un réveil rapide et la conscience revint progressivement.

Le 24, le malade reçut le même traitement, mais seulement six ampoules de glutamate de magnésium, auxquelles fut associé du glutamate de calcium (quatre ampoules).

Le 25, le malade était pleinement conscient, mais les hématémèses augmentaient cependant de fréquence et on notait la présence permanente de sang dans les selles.

Le 1^{er} mars 1955, après avoir reçu quotidiennement deux ampoules de glutamag et de vivacalcium, le malade ne présentait plus de signes psychiques, mais une véritable diarrhée hémorragique apparut et nécessita plusieurs transfusions de sang.

Le 4, les phénomènes hémorragiques avaient disparu, mais on nota la reprise de l'ascite et un météorisme important ; une ponction entraîna une amélioration instantanée.

Le 11, après une quinzaine de jours marqués par l'apparition et le départ des signes ascitiques et hémorragiques, il y eut une brutale aggravation succédant à une hémorragie digestive alarmante par son intensité. Le malade entra à nouveau et progressivement dans le coma et un traitement identique à celui qui fut institué au cours du premier coma demeura vain ; la mort fut vraisemblablement due à l'hémorragie intestinale foudroyante, devant laquelle l'acide glutamique resta impuissant.

B. — L'ENCÉPHALOSE POSTAZOTÉMIQUE

Certains malades atteints de néphrite aiguë subissent, après la guérison de ce syndrome, les effets néfastes sur la cellule cérébrale de la rétention temporaire d'urée et des produits du catabolisme protidique.

Les sujets porteurs d'une insuffisance rénale, chronique de préférence, présentent très tôt et de façon plus classique des signes de souffrance cérébrale ; il y a trois raisons à cela :

D'abord l'existence d'un œdème du cerveau ; la banale tendance à l'œdème peut aussi bien se localiser au cerveau que sur tout autre viscère, et les éléments nerveux distendus par l'infiltration hydrique ne tardent pas à souffrir.

Ensuite, l'hypertension artérielle et notamment l'hypertension des artères cérébro-méningées dont les manifestations sont bien connues.

Enfin, il y a un dernier facteur de souffrance cérébrale, et c'est celui qui nous intéresse le plus : c'est l'intoxication endogène de la cellule cérébrale. Il s'agit en effet d'une auto-intoxication par les substances toxiques issues du métabolisme azoté que l'imperméabilité rénale accumule dans l'organisme, alors qu'elles devraient être éliminées par les urines.

Ces trois facteurs peuvent exister isolément ou simultanément ; dans ce dernier cas, il est assez difficile de distinguer dans les innombrables symptômes neuropsychiques quelle est la part respective de l'œdème cérébral, de l'hypertension artérielle et de l'intoxication cellulaire.

Classiquement, on rapporte à l'œdème cérébral l'état de somnolence ou de délire avec agitation, la torpeur et l'angoisse douloureuse ; à l'hypertension, les céphalées, les mouches volantes, les vertiges, les bourdonnements, l'amaurose, les éblouissements et parfois les paralysies transitoires et l'aphasie. Les symptômes d'intoxication, lorsqu'on parvient à les dégager de cet état de fond déjà sensiblement perturbé, ont une nature beaucoup plus psychique.

Procédons, avec A. LEMIERRE, J. DELAY et G. TARDIEU, à l'examen d'un malade présentant un état d'encéphalose azotémique et essayons de les découvrir avec eux.

Le malade est inerte, immobile en résolution musculaire ; il a le regard vague et dort les yeux ouverts.

Lorsqu'on l'interroge, son regard se porte à droite, à gauche, et cette manœuvre chez un sujet dans un état d'égarement et de stupeur assez marqué paraît étrange.

L'étude des fonctions psychiques est d'emblée rendue difficile par les *troubles de la fonction du langage* ; les facultés de compréhension et d'expression sont visiblement perturbées.

Les réponses sont tardives, lentes, témoignant d'un état de *bradypsychie* assez accusé ; les phrases sont souvent inachevées ou se terminent par des mots sans suite et sans aucun rapport avec l'idée initiale.

L'élocution est lente, paresseuse, et on note fréquemment de la *paraphasie* ; l'emploi d'un mot pour un autre rappelle d'ailleurs la confusion mentale pseudo-aphasique de Meynert. Un examen plus approfondi va mettre de plus en plus en évidence cette *confusion mentale*.

Le malade est désorienté dans le temps et dans l'espace ; les *troubles de la perception* existent, mais ils ne sont pas grossiers, il s'agit principalement de l'incapacité de faire une synthèse des sensations et de les intégrer.

Les épreuves critiques portant sur le jugement, le raisonnement, sont rendues impossibles par l'omnubilation psychique ; le malade ne peut pas effectuer les opérations les plus élémentaires et ce déficit intellectuel est très difficile à interpréter.

Il faut insister sur deux caractéristiques fondamentales : d'abord les *variations dans l'intensité* de ces troubles psychiques, variations qui témoignent d'une véritable torpeur cérébrale plus que de lésions précises et irréversibles. Ensuite il faut remarquer qu'il s'agit en définitive d'une symptomatologie psychique *uniquement déficitaire* et ne laissant pas la place aux idées délirantes, aux illusions, aux hallucinations psychosensorielles ou psychomotrices.

Le malade ne présente en effet aucune agitation diurne ou nocturne (sauf parfois à la phase terminale), aucune anxiété, aucune idée mélancolique ; il s'agit d'un véritable état de stupeur confusionnelle

et l'expression « narcose azotémique » de Widal semble fort bien convenir.

*
**

En résumé, cette rapide étude de l'encéphalose azotémique permet surtout d'établir certains rapprochements avec l'encéphalose hépatique et l'encéphalose oxycarbonée. Il y a en effet, entre le coma hépatique et l'encéphalose azotémique ou post-azotémique, une certaine parenté pathogénique : toutes deux relèvent d'un trouble du métabolisme protidique ; chez l'une il y a défaut de détoxication par insuffisance fonctionnelle hépatique et chez l'autre, défaut d'élimination des produits toxiques physiologiques par une insuffisance rénale. Les procédés diffèrent mais le résultat est identique : ces produits qualitativement ou quantitativement anormaux du métabolisme protidique vont exercer leur action néfaste sur le parenchyme cérébral.

Entre l'encéphalose azotémique et l'encéphalose oxycarbonée, le lien de parenté est, nous en aurons confirmation d'ici peu, l'expression même de ces atteintes. Le terme de « narcose oxycarbonée » a été souvent employé et, de ce fait, la similitude est plus frappante encore ; similitude clinique en effet où nous retrouvons avant tout, un très gros état déficitaire global (intellectuel, mental, psychique et surtout mnésique).

Connaissant le rôle de l'acide glutamique sur les troubles du métabolisme protidique et son action spectaculaire sur les états déficitaires, il ne reste qu'à l'expérimenter sur l'encéphalose azotémique, dont la pathogénie et la clinique constituent une fois de plus d'excellentes indications.

Nous avons eu l'occasion, dans le service de notre maître, M. le professeur BOULET et de M. le professeur agrégé MIROUZE, d'observer un cas assez dé-

monstratif d'encéphalose azotémique et une guérison non moins remarquable par l'acide glutamique.

Observation.

M^{me} V. G..., 60 ans, entre dans le service le 20 avril, dans un état subcomateux, avec torpeur très accusée et somnolence. L'interrogatoire est très difficile, la malade ne répondant que très rarement aux questions posées.

L'examen révèle :

- un myosis bilatéral,
- un Babinski intermittent,
- des réflexes abolis ou très faibles,
- pas de troubles de la sensibilité,
- une légère raideur rachidienne,
- une langue humide, sabburale,
- l'appareil cardiovasculaire est normal ; pas d'hypertension artérielle ;
- l'examen des voies respiratoires, digestives, ne montre aucune anomalie ; le foie et la rate sont normaux.

Les examens de laboratoire immédiatement demandés ne mettent en évidence qu'une hyperazotémie à 1 gr. 25.

Le 21 avril, la malade a retrouvé en partie sa lucidité et peut fournir des renseignements sur ses antécédents ; elle a été opérée d'un néo du col en 1954 et depuis elle ressent des douleurs parfois paroxystiques, mais dont elle ne peut préciser le siège exact.

Devant les manifestations urémiques, la malade est envoyée au service d'urologie où elle est hospitalisée du 21 avril au 14 mai. La destruction d'un rein et une hydronéphrose consécutive à son atteinte gynécologique antérieure y sont décelées et le diagnostic d'urémie mécanique d'origine ascendante est confirmé.

Cet état est immédiatement traité et une amélioration sensible est obtenue ; cependant, devant l'apparition et la persistance de troubles psychiques du type déficitaire, le service d'urologie demande une nouvelle hospitalisation de la malade dans le service de M. le professeur BOULET à dater du 14 mai.

Nous revoyons la malade, et un nouvel examen neurologique et psychique est effectué :

- les réflexes sont vifs aux membres supérieurs, faibles aux membres inférieurs,
- il existe un Babinski bilatéral (solennel à droite),
- le poignet est figé et on note le signe de la roue dentée aux deux membres supérieurs,
- il n'y a pas de paralysie, de parésie, de trouble de coordination,
- les pupilles réagissent en mydriase,
- il y a un tremblement des mains et une trémulation de la langue.

Les troubles psychiques sont, par contre, très accusés :

La malade ne sait pas qu'elle se trouve à l'hôpital, pas plus qu'elle ne connaît le mois de l'année. Elle est franchement désorientée.

Elle avoue ne plus se souvenir de rien ; elle ne peut donner ni son âge ni son nom.

Elle donne cependant l'impression de comprendre nos questions, mais le plus souvent elle ne répond pas ; lorsqu'elle parle elle le fait, semble-t-il, après avoir longuement réfléchi, et ses réponses sont lentes, mais pas franchement incohérentes. Elle emploie fréquemment un mot pour un autre et le fait de lui faire répéter ses phrases n'entraîne aucune correction.

La malade est incapable d'additionner, de soustraire et de multiplier de simples chiffres. Elle donne

en réalité l'impression d'être tout simplement déficiente, le cerveau semble être en panne et c'est tout ; une sorte de gâtisme précoce avec disparition des facultés intellectuelles et de la mémoire, une évidente désorientation et de la paresse psychique et physique.

Ces troubles, que l'on ne peut attribuer ni à l'œdème cérébral ni à l'hypertension (elle n'a absolument aucune tendance à l'œdème viscéral ou cutané et sa tension artérielle est très normale) vont durer une quinzaine de jours sans aucune amélioration. Le dosage de l'azotémie pris régulièrement ne va pas donner un taux excessif ; l'urémie est anormale certes, mais elle oscille entre 0,60 et 1,5 gr.

Le 28 mai, la malade est mise au glutamate de magnésium à la dose d'une ampoule, puis deux ampoules et progressivement huit ampoules par jour, et cela pendant quinze jours. Les doses perfusées sont donc massives, mais le résultat est des plus favorables sinon spectaculaire : la malade ne présente absolument plus le moindre trouble psychique et affiche même un esprit particulièrement brillant. Elle demande à sortir ; elle obtient satisfaction et aussi une prescription de glutamate de magnésium de consolidation et *per os*.

*
**

Cette observation concerne donc une malade atteinte d'encéphalose azotémique à l'état presque pur. Elle présente un trouble de l'élimination azotée d'origine mécanique qui ne se traduit pas par un très gros excès dans le sang de ces facteurs toxiques, mais qui cependant suffit à provoquer l'intoxication des cellules nerveuses.

Il est probable qu'une élévation épisodique de la quantité de ces produits déclanchera des manifestations analogues et peut-être plus sévères encore, mais, pour l'instant cette observation nous a permis

d'étudier l'encéphalose toxique post-azotémique sous sa forme subaiguë et d'enregistrer sa réaction heureuse devant le glutamate de magnésium.

C. — L'ENCÉPHALOSE OXYCARBONÉE

Nous avons vu qu'au cours du coma hépatique la cellule nerveuse cérébrale subit une véritable intoxication endogène provoquée par les perturbations métaboliques qui accompagnent l'insuffisance hépatique ; les troubles psychiques cèdent le pas au redoutable coma et en réalité l'acide glutamique est devenu une médication d'urgence : il faut sortir le malade du coma.

Avec l'oxyde de carbone, nous avons un facteur toxique exogène, un coma qui nécessite un traitement bien défini (carbogène, oxygène, etc...) ; après ce coma ou parfois avant qu'il n'apparaisse si le sauvetage est précoce, il existe un très gros état déficitaire psychique et mental, et c'est sur cet état seul que l'acide glutamique va exercer une action favorable. Les résultats seront obtenus que très progressivement et l'acide glutamique sera une thérapeutique de longue haleine.

L'oxycarbonisme aigu a été, depuis une vingtaine d'années, particulièrement étudié ; l'oxycarbonisme chronique l'a été beaucoup moins, mais, qu'elle soit aiguë, chronique progressive ou chronique après un épisode aigu, l'intoxication oxycarbonée détermine des troubles psychiques sensiblement identiques.

Sur l'oxyde de carbone tout a été dit ou presque ; nous rappellerons très rapidement qu'il s'agit d'un gaz résultant de la combustion incomplète du charbon et qu'il voit ses sources de production se multiplier sans cesse (certaines industries, les appareils domestiques à combustion lente, les moteurs à essence fonctionnant dans une atmosphère confinée,

etc...). C'est surtout à l'utilisation de plus en plus intensive du gaz d'éclairage que nous devons la fréquence des intoxications.

Notons pour terminer ces généralités sur l'oxyde de carbone que le danger d'intoxication se trouve très largement accru par le fait que l'oxyde de carbone est inodore et que le gaz d'éclairage subit lui-même la désodorisation industrielle.

Ce gaz éminemment nocif va provoquer non pas une véritable intoxication, mais une asphyxie : il va, en se fixant à l'hémoglobine, former la carboxyhémoglobine, combinaison qui va désormais empêcher l'oxygénation.

En effet, le rôle toxique de l'oxyde de carbone doit être considéré comme inexistant. Au niveau de la cellule cérébrale il ne va pas directement entraîner des modifications histologiques ; le tissu nerveux, comme tous les autres tissus de l'organisme, ne va pas pouvoir supporter une baisse de l'apport d'oxygène ; la cellule cérébrale sera proprement asphyxiée et les troubles psychiques ou le coma ne sont que les manifestations de cette asphyxie et de la perturbation métabolique qu'elle entraîne.

Le mécanisme pathogénique de l'action de l'oxyde de carbone sur la sphère cérébrale reste encore obscur. BALTHAZAR et DESOILLE ont émis la théorie précédente de l'anoxhémie cérébrale qui au cours de l'intoxication aiguë lèse le système nerveux ; cette théorie, généralement acceptée, n'explique pas cependant, à moins d'une anoxhémie persistante non prouvée, l'éclosion tardive du syndrome mental chez les intoxiqués chroniques.

Pour d'autres auteurs, ce syndrome mental et psychique ne traduit que le réveil par l'oxyde de carbone de tendances psychopathiques existant chez certains sujets ; à part les cas d'intoxication volontaire cette opinion est difficilement vérifiable.

Pour SIBELIUS, l'oxyde de carbone serait à l'origine de perturbations métaboliques qui créeraient secondairement un agent toxique, mais cette altération métabolique n'a pas encore été identifiée.

Certains auteurs ont admis l'action indirecte de l'oxyde de carbone par l'intermédiaire du système vasculaire. A l'autopsie de sujets décédés à tous les stades de l'intoxication on a trouvé des lésions vasculaires cérébrales et de tous les organes (hémorragies punctiformes et petits foyers de ramollissement).

SIBELIUS admet lui aussi qu'à la longue les troubles vasculaires peuvent créer, comme dans la démence artérioscléreuse, des lésions morphologiques, mais il considère surtout les modifications intermittentes de la circulation des centres nerveux comme la cause d'une élimination insuffisante des métabolites cérébraux.

Les auteurs anglo-américains et allemands admettent actuellement l'atteinte des neurones encéphaliques (expliquant les troubles psychiques) et une polynévrite toxique expliquant les signes neurologiques, mais la lumière n'est toujours pas faite sur la pathogénie exacte des signes psychiques et mentaux que l'on groupe sous le nom de « psychose oxycarbonée », psychose que nous nous proposons d'étudier et de traiter par l'acide glutamique.

Nous ne nous arrêtons pas sur l'étude clinique de l'intoxication oxycarbonée aiguë ou chronique, étude désormais classique, nous allons directement porter notre attention sur cette « psychose » d'accompagnement que l'on retrouve toujours quelles que soient les diverses formes qu'elle emprunte.

Si les auteurs ne sont pas tous d'accord sur les facteurs d'apparition et notamment sur l'influence des antécédents psychopathiques, il semble que pour tous, les troubles mentaux apparaissent très brusquement et que le tableau clinique atteigne rapidement son maximum d'intensité.

Pour faciliter et simplifier l'étude des manifestations mentales les plus couramment observées, conservons la classification de PERETTI.

Il distingue :

1^o *L'état ébrieux initial*, souvent rencontré au cours de l'intoxication lente chronique, forme légère de confusion mentale et se traduisant par :

- l'omnubilation,
- l'hébétude,
- l'indécision,
- les troubles dysarthriques,
- les phénomènes ataxo-parétiques,
- l'incohérence des propos et parfois de l'euphorie ou des réactions coléreuses.

Seul le prolongement de cet état pendant plusieurs jours permet de faire le diagnostic différentiel avec l'ivresse alcoolique.

2^o *Les états confusionnels*, insuffisance mentale aiguë, globale, diffuse, mais transitoire et régressive, avec :

- troubles dominants de la mémoire,
- troubles de l'attention et des perceptions qui rendent l'interrogatoire malaisé,
- attention volontaire très déficiente, mais exagération des facultés de l'attention spontanée,
- perceptions psychiques altérées ou abolies,
- incapacité de réaliser des opérations intellectuelles,
- jugement, comparaison, réflexion, impossibles,
- désorientation dans le temps, dans l'espace et dans le lieu,
- troubles affectifs, indifférence, apathie et incuriosité,
- inertie psychique et grande suggestibilité des sujets,
- conscience personnelle diminuée ou abolie.

Bref, troubles variables pouvant s'associer et constituer des formes cliniques diverses et bien étudiées également par PERETTI :

- forme ambulatoire,
- forme obtuse, avec incohérence très marquée,
- forme délirante, onirisme, hallucinations et délire,
- forme amnésique, la plus fréquente.

3^o *Les états déficitaires.* — Ce sont les séquelles mentales passagères ou définitives de l'intoxication par l'oxyde de carbone, et elles sont constituées avant tout par les troubles de la mémoire.

a) *Séquelles amnésiques* : ce sont les plus importantes, car elles sont absolument constantes, généralement très précoces et d'emblée très accusées ; elles seront en outre les dernières à disparaître.

RAYMOND oppose à cet effet l'amnésie totale, immédiate mais qui guérit de l'intoxication aiguë, à l'amnésie secondaire et incurable de l'intoxication chronique.

Ces troubles de la mémoire qui constituent les symptômes dominants de l'état déficitaire succédant à l'oxycarbonisme sont, isolément ou simultanément, des troubles de fixation, de conservation, d'évocation et de reconnaissance :

— *amnésie de fixation.* — Elle est subordonnée aux troubles de l'attention présentés par le malade ; l'enregistrement des faits, même des faits extrêmement récents, est impossible, et la rééducation, la réadaptation à la vie normale, seront très difficiles.

— *amnésie de conservation.* — Les souvenirs déjà fixés s'effacent très rapidement, les plus récents d'abord et les plus éloignés ensuite, ce qui est assez curieux.

— *amnésie d'évocation.* — Le souvenir peut ne pas avoir disparu, mais le malade est incapable de l'évoquer.

— *amnésie de reconnaissance*. — Ces troubles (réminiscences, illusion du déjà vu...) sont rares.

Le déficit mnésique est donc impressionnant et il semble se produire d'étranges phénomènes compensateurs. D'abord, une phase d'hypermnésie a été plusieurs fois observée avant la perte de connaissance et le coma ; mais ce sont surtout les tendances à la fabulation qui ont attiré l'attention de VERMEYLEN et TITECA.

Cette tendance à la fabulation semble provoquée par l'interrogatoire, et elle n'est jamais active et spontanée : elle essaie de compenser la déficience des facultés mnésiques. Elle est donc à distinguer de la fabulation de la psychose de Korsakoff, abondante et spontanée.

Signalons enfin que certains auteurs ont observé un délire de rêverie, délire imaginatif, souvent érotique, mais toujours incohérent, qui semble lui aussi être la compensation d'une réalité pénible.

β) *Les autres états déficitaires* : en effet, certains états confusionnels du début se prolongent et évoluent soit vers la forme chronique et parfois même vers la démence. Les manifestations démentielles peuvent tout aussi bien s'installer d'emblée et en réalité ces états déficitaires n'ont pas une limite très nette. Confusion ? Démence ? Les nuances entre ces deux états se sentent mieux qu'elles ne s'expriment disait CHASLIN.

Dans ces psychoses oxycarbonées, l'évolution est d'ailleurs toujours la même : des malades confus meurent, guérissent ou évoluent vers la démence et les malades déments voient leur état se prolonger, rétrocéder complètement ou empirer.

Nous avons donc passé en revue les différentes expressions de l'encéphalose oxycarbonée, parmi lesquelles l'important déficit mental, l'affaiblissement intellectuel très accusé et surtout les troubles de la

fonction mnésique, sont les caractéristiques les plus frappantes de l'intoxication. Ce déficit, qui peut être masqué par une certaine persistance des actes automatiques et des réflexes journaliers, la survivance de certaines habitudes, ce déficit est réel.

Or, c'est précisément sur des sujets déficients mentaux, psychiques intellectuels et mnésiques que l'acide glutamique a exercé avec le plus d'éclat ses effets favorables ; nous avons, dans le chapitre des indications actuelles de l'acide glutamique en neuropsychiatrie, fortement insisté sur ce point.

Si l'on admet en outre la plus satisfaisante des hypothèses pathogéniques, celle de la perturbation du métabolisme de la cellule cérébrale, on conçoit que l'acide glutamique présente une fois de plus une double indication.

Nous avons pu traiter par l'acide glutamique en perfusions prolongées, dans le service de M. le professeur BOULET et de M. le professeur agrégé MIROUZE, une malade sortant d'un coma oxycarboné dont voici l'observation. Celle-ci nous prouve que l'acide glutamique n'est plus une médication pathogénique comme dans l'encéphalose ammoniacale, mais une médication symptomatique dont l'action encore mystérieuse dans son mécanisme est évidente dans ses résultats. Le coup de fouet au métabolisme cellulaire cérébral semble en être la meilleure explication.

Observation.

M^{me} G. A..., entre dans le service le 5 mars 1955, à 14 heures, avec le diagnostic de coma oxycarboné. L'intoxication datait au moins de trente-six heures et la fuite de gaz, provoquée par la réparation des conduites de son quartier, avait déjà provoqué la mort de son mari et d'une voisine.

A l'examen d'entrée :

- coma profond avec stertor,
- visage rose léger,

- le réflexe cornéen a disparu,
- myosis bilatéral,
- pas de clignement à la menace,
- réflexes vifs et symétriques aux membres inférieurs, très vifs aux membres supérieurs,
- pas de Babinski ni de Rossolimo, pas de signes pyramidaux de la main,
- cœur régulier, bien frappé,
- respiration régulière, ample,
- incontinence urinaire.

Elle est traitée par le carbogène, l'oxygène, du bleu de méthylène, de la novocaïne, du diparcol, de la lobeline, de la coramine, du sérum glucosé et un suppositoire d'isocurine.

Le 6 mars à 8 h. du matin, soit après vingt heures de coma, la malade ouvre les yeux et semble reconnaître son fils ; l'état de torpeur est tel que la recherche de la récupération ne peut être poussée plus loin. L'examen montre la persistance des troubles neurologiques de la veille, avec apparition progressive d'un syndrome pyramidal.

Du 6 au 22 mars, les examens mettent toujours en évidence les troubles neurologiques avec atteinte pyramidale de plus en plus profonde (pied figé, roue dentée, clonus rotulien inépuisable), persistance des troubles sphinctériens et surtout apparition progressive de troubles psychiques.

La torpeur, l'hébétude qui succédèrent à l'état comateux persistent ; la malade est franchement apathique et indifférente à tout ce qui se passe autour d'elle. Elle oppose une véritable inertie et il est très difficile de l'alimenter.

Manifestement elle étale une fatigue physique et psychique qui semble irréelle. On ne peut fixer son attention qu'après de nombreuses tentatives infructueuses et ses réponses sont le plus souvent incohérentes.

Elle est complètement désorientée, elle ignore où elle se trouve et pourquoi. Son mari est mort, elle ne le sait pas, mais elle pourrait fort bien s'enquérir de son sort, or elle ne pose aucune question à son sujet.

C'est d'ailleurs le déficit mnésique qui est le plus prononcé, et il paraît d'autant plus sévère que l'hébétude de la malade est totale ; elle n'a aucune initiative, se souille sans qu'elle s'en rende compte ou presque.

Elle ne se souvient pas de ce qu'elle a fait la veille et même dans les quelques heures qui précèdent l'interrogatoire ; son incuriosité est flagrante, et il est impossible de lui faire effectuer les opérations intellectuelles les plus élémentaires.

Devant ce très gros état déficitaire qui va croissant, la malade est mise, dès le 17 mars, au glutamate de magnésium (glutamag) et elle reçoit trois ampoules par jour en perfusion. Au glutamate de magnésium est joint un complexe vitaminé (B 1, B 12, C, et PP) ainsi que du vivacalcium à dose égale.

Du 17 mars au 23 avril, soit pendant plus d'un mois, ce sont cinq ampoules de glutamag qui lui sont perfusées quotidiennement, et nous assistons alors à une diminution spectaculaire des troubles psychiques. La torpeur, l'hébétude cèdent la place à une forte volonté de récupération ; celle-ci est manifeste, aussi bien dans le domaine affectif, mental, intellectuel que pour ses facultés mnésiques.

Après plus d'un mois de traitement par le glutamate de magnésium il ne reste en quelque sorte qu'un léger état de bradypsychie avec lenteur de la parole.

La malade va alors recevoir un traitement de consolidation à base d'acide glutamique. Les perfusions ne sont plus quotidiennes mais bi-hebdomadaires et cela du 25 avril au 17 mai. A cette date la récupération est presque totale sur le plan psychique, car l'atteinte neurologique se manifeste toujours par une hyperréflexivité tendineuse.

Le traitement par l'acide glutamique est alors interrompu ; il a duré deux mois. La malade reste encore un mois dans le service, presque en convalescence ; elle passe de longues heures dans le jardin de l'hôpital, assise sur un banc, lisant rarement. Son intoxication l'a apparemment durement secouée et le recouvrement de sa pleine conscience la met maintenant devant une situation qui n'est pas des plus heureuses.

Cette femme, lymphatique par nature, se met donc à présenter un état second et assez légitime d'asthénie physique et de bradypsychie très légère et difficilement interprétable.

Le 13 juin, on reprend le glutamag, mais par voie orale (deux ampoules par jour), et le 8 juillet elle quitte le service sans aucune séquelle psychique, et pleine d'énergie et d'espoir.

*
**

Cette observation montre que cette malade, victime d'une très grave intoxication (qui avait déjà causé la mort de deux personnes) et après avoir presque miraculeusement échappé à celle-ci, doit sa récupération totale et relativement rapide au traitement par l'acide glutamique. Sans l'acide glutamique il aurait vraisemblablement fallu attendre plusieurs mois encore avant que les fonctions psychiques soient re-devenues complètement normales.

D. — L'ENCÉPHALOSE ÉTHYLIQUE

Notre but n'est pas d'entreprendre l'étude de l'intoxication par l'alcool. Depuis la plus haute antiquité l'alcoolisme a exercé ses ravages et inspiré les auteurs.

Nous nous contenterons de rappeler brièvement l'action néfaste de l'alcool sur les éléments nerveux de l'encéphale et d'insister sur certaines manifestations de l'alcoolisme, susceptibles de réagir dans un sens favorable sous l'effet de l'acide glutamique.

Nous avons vu pourquoi et comment l'acide glutamique exerce son action salutaire sur le coma hépatique qui n'est de toute évidence, dans la moitié des cas, que le stade ultime de l'éthylisme. Si à ce stade, atteint très lentement et progressivement, on donne de l'acide glutamique pour réparer très rapidement des dégâts causés par des années d'intoxication, on peut aisément concevoir qu'il n'est pas illogique de donner l'acide glutamique plus tôt, avant que ces mêmes dégâts ne se fassent, et par conséquent les prévenir.

L'alcool se répand très rapidement dans tout l'organisme et d'une façon générale, deux heures après l'absorption, il a envahi tous les organes. Les modifications qu'il entraîne portent à la fois sur la structure anatomique des organes et des tissus et sur la valeur fonctionnelle de ces derniers.

L'appareil cardiovasculaire, les organes respiratoires, le canal gastro-intestinal, les reins, les glandes génitales, le corps thyroïde sont fonctionnellement très perturbés, mais c'est le cerveau et le foie qui vont le plus souffrir. Faut-il en voir la cause dans le fait qu'à ce niveau l'alcool reste le plus longtemps et en plus grande quantité ?

LALLEMAND a trouvé de l'alcool dans le cerveau trente-deux heures après l'ivresse ; MAGNAN a même constaté la présence de l'alcool dans le cerveau d'un individu dont la dernière absorption d'alcool remontait à soixante et dix-huit heures avant sa mort.

Cette affinité, non élective cependant, pour la substance cérébrale, entraîne inévitablement des modifications de structure, des *perturbations plus ou moins importantes du métabolisme* et de la physiologie de la cellule nerveuse.

La substance cérébrale est hyperhémiee comme tous les organes, et à l'examen microscopique du cerveau des alcooliques on note des altérations dégénératives des cellules de l'écorce : dégénérescence graisseuse et granuleuse, vacuolisation, atrophie et destruction des noyaux de ces cellules, chromatolyse des corpuscules de Nissl et un accroissement très important de la névroglie.

Une telle intoxication de l'encéphale ne manque pas de déterminer un très grand nombre de manifestations psychiques et mentales qui ont été l'objet de multiples classifications, témoignant elles-mêmes de l'impossibilité de les enserrer dans des cadres rigoureux.

Avec l'intoxication alcoolique, nous pénétrons en effet dans le domaine complexe de la psychiatrie et nous laissons aux spécialistes le soin d'éclaircir tous ses mystères et de nous en dévoiler tous les secrets.

Nous nous contentons de classer ces manifestations en trois grands groupes :

- les accidents aigus de l'intoxication, avec l'ivresse, la narcose éthylique et le coma ;
- les accidents de l'alcoolisme chronique : démence affective, démence éthylique, pseudo-paralysie alcoolique, psychopolynévrite de Korsakoff ;
- les accidents aigus survenant sur un alcoolisme chronique : le delirium tremens, l'épilepsie, les psychoses hallucinatoires, le délire éthylique...

et nous nous proposons d'insister plus longuement sur les *modifications progressives de la mentalité du malade, de ses facultés intellectuelles et de son caractère.*

Dès le début, le malade change d'humeur brusquement et sans motif. Il est inquiet et exagérément irritable. Il se fatigue rapidement et la baisse de

son activité physique et psychique le rend vite inapte au travail.

Ensuite vient le mépris et l'ignorance des règles élémentaires de moralité, de propreté, de convenance, des préjugés et des conventions sociales. L'éthylique se juge particulièrement intelligent mais en réalité il ne montre que pessimisme, mécontentement continu et sa volonté disparaît.

Plus tard, il tombe dans l'impudeur, le cynisme, ignore ses devoirs envers la société et la famille ; derrière le mensonge et la malice se cache un égoïsme farouche. Ses facultés intellectuelles s'affaiblissent considérablement, et comme il est constamment fatigué physiquement, il présente un aspect de déchéance totale.

Nous n'avons pas eu l'occasion, dans le service de M. le professeur BOULET, de traiter un éthylique par l'acide glutamique, mais nous savons que d'après M. T. NAHEL de bons résultats ont déjà été obtenus sur les syndromes démentiels de l'intoxication éthylique.

L'acide glutamique peut dans l'encéphale éthylique constituer un excellent appoint thérapeutique :

1° *Par son action régulatrice du métabolisme général et de la cellule nerveuse* en particulier. Le sang subit dans l'éthylisme des modifications dans sa composition et dans ses propriétés. L'alcool, en brûlant dans l'organisme, va perturber le métabolisme général et entraîner ou ralentir les processus d'oxydation dans les tissus et dans le sang.

L'échange général des substances organiques est profondément troublé et enfin l'élimination des produits azotés de déchet diminue dans l'alcoolisme (S. MIKHAILOFF). Nous avons vu précédemment que ces produits ont eux-mêmes un effet toxique sur la cellule nerveuse, effet qu'il est bon d'éliminer.

2^e Par son action sur l'asthénie physique et psychique qui, nous l'avons vu, caractérise l'alcoolique. La première toujours et la seconde, parfois.

3^e Par son action sur les troubles du caractère et de la personnalité, action facilitant également l'adaptation sociale, augmentant la capacité de discipline et développant l'affectivité. (De nombreuses expériences l'ont prouvée et nous en avons mentionné quelques-unes au cours de cette étude). Nous n'avons insisté volontairement ci-dessus que sur cette catégorie de troubles.

4^e Par son action sur le déficit mental et intellectuel.

5^e Pour lutter contre les manifestations convulsives de l'alcoolisme aigu et aussi contre l'hallucinoïse aiguë de Wernike.

Il ne s'agit généralement pas dans ces encéphaloses éthyliques de considérer l'acide glutamique comme une médication d'urgence, mais à l'administration orale il est parfois utile de substituer les perfusions prolongées (ainsi au cours de la psychose hallucinatoire de Wernike).

R. F. CHATFIELD et C. TETLOW rapportent les excellents résultats obtenus dans le *delirium tremens* par l'acide glutamique. Dans la plupart des cas le patient se calme en quelques heures après l'administration du médicament et les troubles psychiques s'amendent en quelques jours. A ce propos les auteurs rattachent les troubles psychiques du *delirium tremens* à un trouble métabolique cérébral, lui-même secondaire aux perturbations de la fonction hépatique dues à l'intoxication alcoolique.

E. — L'ENCÉPHALOSE BARBITURIQUE

Les barbituriques, excessivement nombreux depuis quelques années, constituent avec l'oxyde de carbone le mode d'intoxication volontaire le plus fréquent. Ils ne bouleversent pas, à proprement parler, le métabolisme de la cellule nerveuse puisque leur action essentielle est surtout pharmacodynamique, dans le sens d'une augmentation de la chronaxie de ces mêmes cellules.

L'acide glutamique ne peut donc remplacer, par son action essentiellement métabolique, celle de la strychnine, qui demeure le véritable antidote des barbituriques. C'est sur le tableau clinique et par un mécanisme inconnu qu'elle pourrait exercer son action favorable.

Généralement, le sujet, après une ingestion massive, tombe dans le coma, un coma complet, qui pose au médecin le gros problème du diagnostic ; il peut d'ailleurs revêtir une allure particulière, et notamment on observe parfois une hyperazotémie progressive qui peut fort bien lui donner l'apparence d'un coma urémique avec les manifestations cérébrales qu'il entraîne.

Il faut surtout insister sur les troubles psychiques permanents que présentent certains sujets après une absorption prolongée de gardénal, les épileptiques principalement. En présence de ces troubles (baisse de l'intelligence, paresse intellectuelle, diminution de la mémoire, troubles du caractère qui rend les malades presque insociables), s'il est difficile de discriminer ce qui relève de l'épilepsie ou de l'intoxication chronique par barbituriques, il est en tout cas bien tentant de les traiter par l'acide glutamique, qui agit par excellence sur ces symptômes.

Il existe d'ailleurs de véritables toxicomanes du gardénal, ils peuvent même être des poly-intoxiqués

(alcool, cocaïne, morphine) et chez eux les troubles précédents existent et prennent parfois une si violente intensité que l'internement finit par s'imposer. La pathogénie de ces troubles n'est pas encore bien connue, mais leur nature les rend *a priori* justiciables d'un traitement par l'acide glutamique (par voie intraveineuse ou orale).

Les autres intoxications exogènes qui provoquent des manifestations encéphaliques ne modifient pas non plus la structure histologique de la cellule cérébrale. Les lésions, lorsqu'elles ont pu être observées, sont grossièrement identiques, qu'elles aient pour origine l'opium, la morphine, les barbituriques ou l'alcool. La symptomatologie est très variable et elle seule peut faire indiquer ou non l'acide glutamique.

Il existe une encéphalose assez curieuse, « encéphalose primitive » pour certains, « encéphalopathie » pour d'autres. C'est en effet sous la dernière dénomination que sont décrites les manifestations cérébrales observées au cours de l'*intoxication par le plomb* (délire, convulsions, comas). Ces troubles, rattachés soit à une hypertension paroxystique, soit à la grande azotémie d'une néphrite chronique concomittente, sont attribués, par MOSNY et MALLOIZEL en particulier, à une atteinte toxique primitive de l'encéphale, et cette encéphalose serait prouvée par certains examens toxicologiques du cerveau. Quoi qu'il en soit, elle devrait constituer une indication intéressante de l'acide glutamique qui agit de façon surprenante autant sur les états déficitaires que sur les manifestations convulsives et épileptiques.

CHAPITRE IV

LA THÉRAPEUTIQUE PAR L'ACIDE GLUTAMIQUE

A. — PRODUITS UTILISÉS

L'emploi de l'acide glutamique à l'état pur a dès le début, permis d'enregistrer des résultats satisfaisants, mais les auteurs ont bien vite cherché à parer aux inconvénients majeurs que présentait son administration.

En premier lieu, le traitement par l'acide glutamique nécessitait l'emploi de *doses massives* (8 à 12 grammes en moyenne par jour, et cela *pendant plusieurs mois*). Or, de telles doses sont souvent mal tolérées, et le sujet présente un état d'excitabilité anormale résultant vraisemblablement d'un mécanisme adrénérgique qui explique également l'élévation de la pression artérielle, parfois observée.

La saveur du produit, assez désagréable, se révèle un sérieux obstacle lorsqu'il s'agit de l'administrer aux enfants par voie orale. Qu'elle soit donnée par cette voie ou par voie intraveineuse, la répétition des prises quotidiennes impose en outre une discipline rigoureuse souvent mal acceptée par le malade.

Un autre inconvénient, et le plus ennuyeux, c'est le prix de revient du produit qui rend la cure très onéreuse.

Dans le but d'éliminer ces fâcheux inconvénients et de renforcer l'action de l'acide glutamique, les chercheurs ont expérimenté divers produits que l'on peut classer en deux catégories :

1° *Les associations* de l'acide glutamique avec les barbituriques, les vitamines...

2° *Les dérivés* de l'acide glutamique comme les glutamates, l'acide acétylglutamique...

1° Les principales associations thérapeutiques.

a) *Acide glutamique-barbituriques.* — Association qui trouve sa principale indication lorsque l'effet de stimulation de l'acide glutamique entraîne une instabilité psychomotrice et surtout lorsque le traitement est appliqué aux sujets épileptiques.

b) *Acide glutamique-vitamines B.* — Certaines vitamines du groupe B favorisent l'utilisation des acides aminés et des glucides dans l'organisme et exercent d'une façon générale sur le métabolisme une action parallèle à celle de l'acide glutamique.

En outre, l'aneurine possède, selon les travaux des nutritionnistes américains (BALKEN, MAURER, HANEL, KEYS) une action psychique considérable, très favorable en particulier au développement et à la conservation de la mémoire.

c) *Acide glutamique-vitamine PP.* — La vitamine PP associée à l'acide glutamique pour lutter contre les asthénies qui accompagnent toutes les manifestations bacillaires puisque de récents travaux ont mis en relief le besoin plus grand de vitamine PP chez les tuberculeux (besoin expliqué par une consommation exagérée d'acide nicotinique).

2° Les produits dérivant de l'acide glutamique.

Les thérapeutiques précédentes ont un gros intérêt, mais elles ne répondent pas aux exigences envisagées au début de ce chapitre et dont la principale

est de réduire la dose utile d'acide glutamique, produit excessivement cher.

L'acide acétylglutamique et surtout l'emploi des glutamates ont permis d'atteindre ce but.

L'acide acétylglutamique. — Il fut un des premiers dérivés de l'acide glutamique à être préconisé en thérapeutique. C'est un dérivé de substitution dans lequel le groupe aminé est remplacé par un radical acétique.

GALE a montré que l'intérêt de ce composé réside dans le fait qu'il subit beaucoup plus lentement que l'acide glutamique l'action des microorganismes de la flore intestinale (décarboxylases et désaminases bactériennes).

Par ailleurs, l'effet de l'acide acétylglutamique serait expérimentalement plus marqué que celui de l'acide glutamique dans la synthèse de l'acétylcholine dans les organes isolés (COHEN et NISMAN).

Malheureusement ces hypothèses n'ont pas encore trouvé de vérification clinique et actuellement l'acide acétylglutamique est délaissé, au profit des glutamates.

LES GLUTAMATES.

Ce sont eux qui en définitive ont trouvé la faveur des auteurs, car ils réunissent dans la même molécule l'acide glutamique et un cathion choisi pour compléter ou potentialiser son action.

— *Le glutamate de sodium.* — Il a été utilisé par les premiers auteurs tels que WALSCH, PRIEST, WOODROW et CACHIN, mais le traitement nécessitait des doses encore trop considérables d'acide glutamique (nous avons vu que WALSCH a utilisé jusqu'à 23 grammes de glutamate de sodium en une seule injection). En outre, l'administration par voie orale de ce sel qui constitue le traitement de consolidation détermine très fréquemment des troubles digestifs, ce qui a poussé ZIMMERMANN et BURGMEISTER à rejeter son emploi.

— *Le glutamate de calcium* associe aux bienfaits de l'acide glutamique ceux de la calcithérapie, et il est inutile de les rappeler ici. Nous l'avons utilisé dans le service de notre maître, M. le professeur BOULET, avec le glutamate de magnésium.

— *Le glutamate de magnésium* est actuellement le plus employé des glutamates, et il semble utile de lui réserver une étude plus approfondie. Cette préférence que nous lui accordons dans le service en particulier s'explique par le rôle primordial qu'assume le magnésium dans l'économie générale de l'organisme et au niveau du cerveau.

Nous connaissons en effet son rôle comme élément plastique (chlorophylle des végétaux) et les pourcentages de magnésium dans les principaux tissus humains, pourcentages qui s'accroissent d'autant plus que l'activité physiologique de chacun d'eux est plus élevée.

Nous connaissons aussi son rôle de catalyseur, rôle excessivement important, souligné par les nombreuses synthèses réalisées en chimie pure par les organomagnésiens ; il entre dans la constitution de nombreuses diastases, dans l'action desquelles il occupe une place prépondérante.

Passons rapidement enfin sur son action dans le métabolisme des glucides, où il assure la dégradation et l'oxydation, sur son rôle dans la fonction de phosphorylation indispensable dans les phénomènes de contraction musculaire, pour nous arrêter sur les propriétés vis-à-vis des éléments nerveux cérébraux ; celles-ci vont amplement justifier son accouplement à l'acide glutamique.

Son pouvoir sédatif, anticonvulsivant, antispasmodique l'ont fait utiliser en neuropsychiatrie, dans l'éclampsie (KREBS, BRIGGS, STROGANOFF), dans le tétanos (HAZARD), dans la chorée (RAMOND, M^{lle} LAUER), dans les états de grande agitation (*delirium tremens* et épilepsie).

Pourquoi employer le magnésium avec l'acide glutamique dans le traitement des encéphaloses toxiques où dominant, à l'inverse des syndromes précédents, des états déficitaires, des insuffisances mentales parfois très accusées ?

L'ion magnésium est un élément important dans le métabolisme endocellulaire cérébral, et une diminution du taux de magnésium dans le tissu nerveux s'accompagne d'une baisse de l'activité cellulaire et les effets du magnésium rejoignent en définitive, dans le métabolisme cérébral, ceux de l'acide glutamique. Les processus de phosphorylation envisagés précédemment entraînent la dégradation des glucides et sont des sources d'énergie pour les tissus (nerveux en l'occurrence).

Signalons une donnée biochimique et clinique militant en faveur de l'association acide glutamique-magnésium dans le traitement des encéphaloses toxiques : une baisse du taux de magnésium dans le sang, dans le liquide céphalo-rachidien et dans la substance cérébrale a été constatée au cours de la sénescence.

On comprend, dans ces conditions, l'intérêt d'un apport en magnésium dans une médication cherchant à compenser une déficience biochimique au niveau des éléments nobles des centres nerveux ; les manifestations de la sénescence sont généralement du type déficitaire, et nombreux sont les points de comparaison avec les déficiences mentales des encéphaloses toxiques.

Les effets thérapeutiques de l'acide glutamique et du magnésium sont extrêmement liés ; ceux de l'acide glutamique sont véritablement potentialisés par l'adjonction de l'ion magnésium, et ce dernier élément permet surtout, comme l'ont montré PUECH et CONSTANT, de réduire considérablement les doses d'acide glutamique. Selon ces auteurs, un gramme de glutamate s'est montré expérimentalement aussi actif

qu'une quantité dix fois supérieure d'acide glutamique pur.

Comme tous les glutamates, le glutamate de magnésium peut s'administrer, selon les besoins, par voie orale, par voie rectale et par voie endoveineuse.

B. — CONDUITE DU TRAITEMENT

Au cours des encéphaloses toxiques, l'acide glutamique ou les glutamates ne constituent pas, généralement, une indication d'urgence ; cependant, dans le cas du coma hépatique (ou encéphalose ammoniacale), nous avons vu que l'insuffisance hépatique entraîne un excès d'ammoniaque dans les humeurs. L'ammoniaque est, répétons-le, un terrible poison de la cellule nerveuse et, entre autre, considéré comme le facteur déterminant du coma hépatique.

L'acide glutamique, substance tampon capable d'éliminer cet excès d'ammoniaque, agit donc sur le mécanisme pathogénique de l'affection, et dans ce cas on peut le considérer comme traitement d'urgence au même titre que le complexe thérapeutique classique (sérum glucosé, solution d'électrolytes, antibiotiques, cortisone, etc...).

Nous avons dans le service utilisé de très fortes doses d'acide glutamique puisque notre malade, atteint de coma hépatique, se vit administrer 7 grammes de glutamate de magnésium en quelques heures et 6 grammes le lendemain en association avec du glutamate de calcium (4 grammes). Le réveil fut rapide et le retour à la conscience progressif, tandis que deux ampoules de glutamag et de vivacalcium lui étaient, par la suite, quotidiennement perfusées. La mort, qui survint au cours du second coma, est due principalement aux complications viscérales (hémorragie intestinale foudroyante) d'une cirrhose qu'il traînait depuis plusieurs années et qui était déjà très

fortement décompensée ; il faut certes reconnaître, avec CACHERA et CACHIN, la difficulté d'apprécier comme il convient, chez des sujets aussi profondément atteints, les résultats d'une thérapeutique quelconque.

Dans l'encéphalose azotémique ou post-azotémique, l'acide glutamique est, pour des raisons à peu près identiques, susceptible d'empêcher l'apparition d'un coma et, dans le cas d'un coma déjà existant, de le dissiper. Notre malade, subcomateuse à son entrée, reçut, lorsque l'encéphalose s'exprima de façon indiscutable, des doses massives de glutamate de magnésium (8 grammes par jour) et pendant quinze jours ; la guérison fut spectaculaire.

Dans les autres encéphaloses, faute d'éliminer l'élément toxique proprement dit, ce rôle sera dévolu au carbogène, à la strychnine et à tous les antidotes classiquement utilisés, il est indispensable de réparer au plus tôt les dégâts causés sur la cellule nerveuse, d'activer, de régulariser son métabolisme perturbé.

Selon l'intensité des troubles psychiques, la dose doit être plus ou moins forte et la durée du traitement plus ou moins longue. Notre malade a reçu pendant plus d'un mois cinq ampoules de glutamate de magnésium, soit 5 grammes par jour. Pendant un second mois les perfusions furent bihebdomadaires et à la même dose.

La posologie nous paraît être fonction du degré de déficit psychique, mais nous avons pu observer la disparition progressive des troubles mentaux et généraux, bref une évolution semblable à celle que les auteurs ont enregistrée dans le domaine de la neuropsychiatrie. Il est encore trop tôt pour fixer avec précision les modalités d'application de l'acide glutamique ou de ses dérivés dans chacune de leurs indications, mais il faut souligner dès maintenant *la nécessité d'un traitement régulier et prolongé.*

CHAPITRE V

CONCLUSION

Nous avons voulu, bien modestement, contribuer à l'étude du traitement des encéphaloses toxiques par cet amino-acide dont l'action polyvalente reste le caractère dominant.

Les propriétés biochimiques de l'acide glutamique en font une véritable plaque tournante dans le métabolisme général et sont à l'origine de ses innombrables indications, qu'il est de ce fait assez malaisé de classer.

Dans le seul cadre des encéphaloses toxiques, nous avons constaté grossièrement trois modalités d'action de l'acide glutamique :

— une action pathogénique dans l'encéphalose ammoniacale ;

— une action symptomatique sur un syndrome déficitaire de l'encéphalose oxycarbonée ; cette action, si elle demeure difficile à interpréter, est indiscutablement spectaculaire ;

— une action pathogénique et symptomatique dans l'encéphalose azotémique.

C'est à son pouvoir de fixation de l'ammoniaque, hautement toxique, qu'il doit son utilisation déjà ancienne dans le traitement de l'*encéphalose ammoniacale* d'origine hépatique et par rimifon.

C'est également à son rôle régulateur du métabolisme général et protidique en particulier qu'il

doit ses indications dans les *encéphaloses azotémiques* et l'*encéphalose éthylique* ; la cellule cérébrale est très sensible aux modifications humorales et les produits anormaux du catabolisme protidique provoquent une véritable intoxication endogène qui se traduit, au moins, par la perturbation de son métabolisme.

Or, l'acide glutamique intervient directement dans le métabolisme cérébral : il l'active et le régularise lorsqu'il est perturbé ; étant donné que cette même notion de perturbation métabolique constitue actuellement la seule explication pathogénique concevable de l'*encéphalose oxycarbonée*, nous pouvons affirmer que les encéphaloses toxiques représentent une des meilleures indications de cet acide aminé."

Nous faisons volontiers nôtre l'opinion de DÉLAY lorsqu'il prétend qu'au niveau cérébral le rôle de l'acide glutamique est comparable à celui de l'hémoglobine des globules rouges dans les échanges gazeux et à celui de la myosine dans la contraction musculaire.

BIBLIOGRAPHIE

- BOULANGER P. — Acide glutamique et métabolisme cérébral. *Exposé annuel de biochimie médicale*. Masson, 1951, 13, 119.
- BOULET P., SERRE H., MIROUZE J. et DUNTZE F. — Intérêt des perfusions veineuses prolongées d'acide glutamique au cours des encéphaloses toxiques. *Soc. sc. méd. et biol. de Montpellier*, juin 1955.
- BUSCAINO G.A. — Panorami di biochimica topographia del systema nervos. *Quad. di acta neur.*, I, 1950.
- CACHERA R. — Le coma hépatique, sa physiologie, son traitement par l'acide glutamique. *Sem. des Hôp.*, mai 1955.
- CACHIN M., DURLACH J. et BLASS J. — Traitement du coma hépatique. *Sem. des Hôp. Paris*, 28, 1952.
- CHATFIELDS R.F. et TELTON C. — Effect of glutamic acid on the coma of hepatic failure. *Lancet*, 1953, 1.
- CURCI G. et DEL TORRE L. — La tossicità acuta e cronica dell'idrazide isonicotinica associata all'acido glutaminico. *Arch. Tisiol.*, 8 juin 1953, n° 7.
- DECOURT J., MORNET J., FERANDON J. et JERSAGUET R. — Guérison d'un coma hépatique. Action décisive du glutamate de magnésium. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, 1954, 70.
- DECOURT J., BERTRAND I., GUILLAUMIN C.O., GRUNNER J. et L'HENORET J. — Le coma hépatique. *Ann. de médecine*, 47, 129, 1946.
- DEJEAN Ch., LAMARQUE P., THIBAUD G. et PAYCHA J. — Action du glutamate de magnésium sur la fixation du phosphore radioactif. *Soc. méd. de Montpellier*, juillet 1955.
- DELAY J., PICHOT P. et BERTAGNA. — L'oligophrénie phénylpyru-bique et son traitement par l'acide glutamique. *Ann. méd.-psycho.*, t. II, n° 3, 320, octobre 1949.
- DELAY J., PICHOT P., PUECH J. et PERSE J. — L'acide glutamique en psychiatrie. *Sem. des Hôp.*, 27, 2147, 1951.
- DILHAC P.M.J. — L'urémie psychique. *Thèse Bordeaux*, 1950.
- FOALE M. — Le traitement des traumatismes mentaux par l'acide glutamique. *J. ment. science*, 98, 4-5-1952.
- HARVIER et PERRAULT. — *Paris médical*, 14 janvier 1950.
- HOVEN H. — L'acide glutamique chez les déficients mentaux. *Acta neur. et psych. belge*, 51, 1-8, 1951.
- LEYRITZ J. — L'urémie mentale. *Paris méd.*, 1943, n° 27, p. 185.
- MAYER-GROSS W. et WALKER J.M. — Effets de l'acide glutamique et autres acides aminés de l'hypoglycémie. *Bioch. Journ.*, 44, 92-97, 1949.
- MIKHAILOFF S. — L'alcoolisme, maladies *sui-generis* des névroses alcooliques, 1926.

- MONNIER P. — Le métabolisme cérébral. Le rôle de l'acide glutamique. *Trav. de la Soc. de pharm. de Montpellier*, t. XIII, fasc. 1, 1953.
- DE MORAGAS J. — Premiers résultats obtenus avec l'acide glutamique. *Rev. espagn. de pédiatrie*, 5-5, 711-715, 1949.
- NACHMANSOHN D. — Acetylcholine and the mechanism of nerve activity exper. *Med. surg.*, 1, 273-277, 1943.
- NAHEL M.T. — Le glutamate de magnésium. *Thèse Paris*, 1954.
- PERETTI A. — Psychoses oxycarbonées. *Thèse Paris*, 1944.
- PRICE J.C., WAELCH H. et PUTNAM T.J. — Glutamic acid hydrochloride in treatment of petit mal and psychomotor seizures. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 122, 1153, 1943.
- PRIEST W.M., WHITEHEAD T.P. et WHITTAKER S.R.F. — Effect of glutamic acid on the coma of hepatic failure. *Lancet*, 1953, 1, 1201.
- PREZIOSIS P. et PORCELLATI G. — La posologia dell isonicotilidrazide nell meningo-encephaliti tubercolari in rapporto alla via d'introduzione e alla concentrazione liquorale del farmaco. *Arch. di Tisiol.*, 1953, 8,7, 533.
- PUECH A., CRISTOL A. et MONNIER P. — La polypeptidémie dans les néphrites avec azotémie, l'urémie toxique et l'anurie. *Extr. Soc. sc. méd. et biol. de Montpellier*, 1931.
- PUECH J. et CONSTANT J.P. — L'acide glutamique et les glutamates. *Gaz. méd. France*, 60, no 24, 1953.
- PUECH J. et CONSTANT J.P. — Etude thérapeutique du glutamate de magnésium chez des sujets épileptiques et déficients mentaux. *Sem. Hôp. Paris*, 75, 30-31, 1954.
- RAMOND F. et P. — Le magnésium et son rôle thérapeutique. *Sem. Hôp.*, no 25, 1947.
- RIDDEL A.G. et Mc DERMOTT W.V. — Hepatic coma. *Lancet*, 1, 1955, 1263.
- SCHACHTER M. — L'acide glutamique en neuropsychiatrie infantile. *Journ. Prat.*, 65, 4-5-1951.
- STERN J.R., EGGLESTON L.V., HEMS R. et KREBS M.A. — Accumulation of glutamic acid in isolated brain tissue. *Bioch. Journ.*, 6, 44, 1949.
- WALSCH J.M. — The affect of glutamic acid on the coma of hepatic failure. *Lancet*, 1953, 1.
- WEILH-MALHERBE H. — Significance of glutamic acid for the metabolism of nervous tissue. *Physiol. rev.*, 30, 549, 1950.
- Studies on brain metabolism mechanism of glutamic acid in brain. *Biochem. Journ.*, 30, 665, 1936.
- WOODROW E., FROOME K. et LAWRENCE I.H. — Acute hepatic necrosis coma treated with sodium glutamic acid. *Lancet*, 265, 1953.
- ZIMMERMANN F.T. et BURGMEISTER B.B. — The effect of glutamic acid on borderline and high grade defective intelligence. *Journ. med.*, 50, 1950.
- Permanency of glutamic acid treatment. *Arch. of neur. and psych.*, 65, 1951.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.	9
<i>Chapitre Premier.</i> — L'acide glutamique.	11
<i>Chapitre II.</i> — Ses principales indications actuelles.	20
<i>a)</i> en dehors de la sphère cérébrale.	20
<i>b)</i> en neuropsychiatrie.	25
<i>Chapitre III.</i> — Les encéphaloses toxiques et leurs syndromes déficitaires.	30
<i>a)</i> encéphalose ammoniacale ou coma hépatique.	30
<i>b)</i> encéphalose post-azotémique.	45
<i>c)</i> encéphalose oxycarbonée.	52
<i>d)</i> encéphalose éthylique.	61
<i>e)</i> l'encéphalose barbiturique.	66
<i>Chapitre IV.</i> — La thérapeutique par l'acide glutamique.	68
<i>a)</i> produits utilisés.	68
<i>b)</i> modalités d'application.	73
<i>Chapitre V.</i> — Conclusion.	75
Bibliographie.	77

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

En ma qualité de Censeur de tour,
j'ai lu la Thèse ayant pour titre :

*Contribution à l'étude du traitement
des encéphaloses toxiques par
les perfusions prolongées d'acide
glutamique.*

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Montpellier, le 16 octobre 1955

Le Professeur,
BOULET.

Vu :

Montpellier, le 20 octobre 1955

Le Doyen,
GIRAUD.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Montpellier, le 23 octobre 1955

Le Recteur,
DOUCET.

La Faculté de médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

